

Zanubrutinib (follikuläres Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The first 15 segments are light grey, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the dark blue segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-130

Version: 1.0

Stand: 13.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1747

DOI: 10.60584/A23-130

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zanubrutinib (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2023

Interne Projektnummer

A23-130

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-130>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-130>.

Schlagwörter

Zanubrutinib, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords

Zanubrutinib, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Gerhard Kreutzer.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Lars Beckmann
- Tobias Effertz
- Simone Heß
- Philip Kranz
- Ana Liberman
- Prateek Mishra
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Zanubrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom angewendet, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zanubrutinib (in Kombination mit Obinutuzumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ROSEWOOD.....	I.12
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib + Obinutuzumab.....	I.5
Tabelle 3: Zanubrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib + Obinutuzumab.....	I.9
Tabelle 5: Zanubrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison/Prednisolon
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Zanubrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib + Obinutuzumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder Stammzelltransplantation besteht. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires	

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er weitere Optionen einer patientenindividuellen Therapie hinzufügt:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CHOP)
- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP)
- Idelalisib

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da er keine Daten zu der von ihm benannten oder der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Zanubrutinib + Obinutuzumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT ROSEWOOD und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie ROSEWOOD ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die Studie MAHOGANY identifiziert, für die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch noch keine Ergebnisse vorliegen.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ROSEWOOD

Die Studie ROSEWOOD ist eine noch laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie, in der Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen wird. Haupteinschlusskriterien der Studie waren ein histologisch gesichertes follikuläres Lymphom vom WHO Grad 1 bis 3a, die vorherige Gabe einer Chemoimmuntherapie (mit einem CD20-Antikörper und einer Kombinationstherapie auf Basis von Alkylanzien) und Krankheitsprogression nach der jüngsten, mindestens 2. Therapielinie. Das Ausbleiben eines Ansprechens auf diese jüngste Therapielinie im Sinne einer zumindest partiellen Remission qualifizierte ebenfalls zum Studieneinschluss. Patientinnen und Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand

(Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score [ECOG-PS] 3 oder höher) waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden in die Studie 217 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert (145 in den Interventions- und 72 in den Vergleichsarm).

Die Studienmedikation im Interventionsarm wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation angewendet. Die im Vergleichsarm eingesetzte Studienmedikation ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, die Dosierung von Obinutuzumab als Monotherapie erfolgte analog zum Interventionsarm.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtansprechen. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD

Der G-BA hat als zweckmäßigen Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt. Zusätzlich weist der G-BA daraufhin, dass in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie).

Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Single-Komparator-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Obinutuzumab als Monotherapie erhalten haben. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt. Die Studie ROSEWOOD ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA somit nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab.

Tabelle 3: Zanubrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten folliculären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires</p>		

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Zanubrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib + Obinutuzumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder Stammzelltransplantation besteht. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires	

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er die patientenindividuelle Therapie um die folgenden Optionen erweitert:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CHOP)

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP)
- Idelalisib

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da er keine Daten zu der von ihm benannten oder der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zanubrutinib (Stand zum 18.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Zanubrutinib (letzte Suche am 16.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Zanubrutinib (letzte Suche am 18.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Zanubrutinib (letzte Suche am 18.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Zanubrutinib (letzte Suche am 21.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Zanubrutinib + Obinutuzumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT ROSEWOOD [2] und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie ROSEWOOD ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.1 und I 3.2).

Laufende Studie identifiziert

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die Studie MAHOGANY [3] identifiziert, für die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse vorliegen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 4-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie verglichen wird. In dieser Studie ist somit potenziell eine für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation mit mindestens 2 Vortherapien enthalten. Der pU ist Sponsor dieser Studie. Die Studie befindet sich laut Angaben in Modul 4A seit Mai 2023 in der Rekrutierungsphase. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass die für die erste Interimsanalyse benötigte Ereigniszahl ca. 5,5 Jahre nach Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten voraussichtlich erreicht werden kann.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ROSEWOOD

Die Studie ROSEWOOD ist eine laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie, in der Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen wird. Haupteinschlusskriterien der Studie waren ein histologisch gesichertes follikuläres Lymphom vom WHO Grad 1 bis 3a, die vorherige Gabe einer Chemoimmuntherapie (mit einem CD20-Antikörper und einer Kombinationstherapie auf Basis von Alkylanzien) und Krankheitsprogression nach der jüngsten, mindestens 2. Therapielinie. Das Ausbleiben eines Ansprechens auf diese jüngste Therapielinie im Sinne einer zumindest partiellen Remission qualifizierte ebenfalls zum Studieneinschluss. Patientinnen und Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score [ECOG-PS] 3 oder höher) waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden in die Studie 217 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert (145 in den Interventions- und 72 in den Vergleichsarm). Stratifizierungsfaktoren waren Region (China vs. Nicht-China), Anzahl der Vortherapien (2 bis 3 vs. mehr als 3) und refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein).

Die Studienmedikation im Interventionsarm wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation angewendet [4,5]. Die im Vergleichsarm eingesetzte Studienmedikation ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, die Dosierung von Obinutuzumab als Monotherapie erfolgte analog zum Interventionsarm. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes ist es für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm möglich, eine Behandlung mit Zanubrutinib + Obinutuzumab zu erhalten, wenn die Krankheit fortschreitet oder nach zwölf Zyklen ein zumindest partielles Therapieansprechen ausbleibt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtansprechen. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Studie ROSEWOOD ist noch laufend. Es wurden insgesamt 2 Datenschnitte durchgeführt, am 21.10.2021 (geplante Interimsanalyse) und am 25.06.2022 (nach Angaben des pU von der Federal Drug Administration im Zulassungsprozess angefordert). Im Modul 4A legt der pU Auswertungen des 2. Datenschnitts vor.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD

Der G-BA hat als zweckmäßigen Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-

Erhaltungstherapie, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt. Zusätzlich weist der G-BA daraufhin, dass in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie).

Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Single-Komparator-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Obinutuzumab als Monotherapie erhalten haben. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt. Die Studie ROSEWOOD ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA somit nicht geeignet.

Therapieindikation bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fraglich

Unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Therapie in der Studie ROSEWOOD ist es fraglich, ob bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Indikation für eine systemische Therapie bestand. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf oder eine hohe Tumorlast (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [GELF]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie nicht in Betracht kommt (siehe Tabelle 4). Das Vorliegen einer Therapieindikation war jedoch kein Einschlusskriterium der Studie ROSEWOOD. Dies spiegelt sich auch in der eingeschlossenen Patientenpopulation wider: Eine Therapieindikation durch Erfüllen mindestens eines GELF-Kriteriums lag bei Randomisierung nur bei 57 % der Patientinnen und Patienten vor. Damit ist bei einem relevanten Anteil der Studienpopulation die Therapieindikation fraglich. Diese Patientinnen und Patienten wären potenziell nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib + Obinutuzumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Zanubrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder Stammzelltransplantation besteht.</p> <p>d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires</p>		

Das oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie ROSEWOOD einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 2023; 41(33): 5107-5117. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775>.
3. BeiGene. A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma (MAHOGANY) [online]. 2023 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05100862>.
4. BeiGene. BRUKINSA 80 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Roche. Gazyvaro [online]. 2022 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Zanubrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(zanubrutinib OR BGB-3111) AND (obinutuzumab OR GA-101) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(zanubrutinib* OR BGB-3111 OR BGB3111 OR (BGB 3111)) AND (obinutuzumab* OR GA-101 OR GA101 OR (GA 101))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(zanubrutinib OR BGB-3111 OR BGB3111 OR BGB 3111) AND (obinutuzumab OR GA-101 OR GA101 OR GA 101)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1A, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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® sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

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.

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 1-13 aufgeführt.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)
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
	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 3 mit signifikanten Blutungen Neutropenie 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
Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum vierten Mal	BRUKINSA [®] absetzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 30$ ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) und Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl < 30$ ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA[®] behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA[®] für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA[®] wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA[®] überwacht werden.

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

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA[®] behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher wurden bei Patienten berichtet. Blutungsereignisse jeglichen Grades traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. 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 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 mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA® behandelt wurden. Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis B-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.

Patienten sollten regelmäßig auf Zytopenien überwacht werden. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA® behandelt wurden. Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA® eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. BRUKINSA® darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur.....	II.25
II Anhang A Arzneimittelverordnungen aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022)	II.28
II Anhang B Übersicht der im Rahmen der Routinedatenanalyse berücksichtigte FL-spezifische Therapielinien aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022)	II.29

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21
Tabelle 3: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Schätzung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit FL und mindestens 1 FL-spezifischen Arzneimitteltherapielinie.....	II.28
Tabelle 4: Für die Routinedatenanalyse vordefinierte FL-spezifische Therapielinien.....	II.29

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphozytendepletion
M2Q	mindestens 2 Quartale
NUB	neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon
WHO	Weltgesundheitsorganisation

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das follikuläre Lymphom (FL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation. Demnach wird Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem FL angewendet, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben [1].

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [GELF-Kriterien]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie oder Stammzelltransplantation besteht.

Unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung in Anlehnung an die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre FL der Grade 1 bis 3a. Das FL vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „FL mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen FL (Grad 1 bis 3a) ab.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU sind trotz der Verfügbarkeit neuartiger Wirkstoffe die Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der FL begrenzt. Dies betrifft laut pU insbesondere ältere Betroffene mit zahlreichen Komorbiditäten und multiplen Resistenzen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU als Grundlage eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus den Jahren 2014 bis einschließlich 2022 [3,4] heran. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentative Stichprobe extrahiert. Der pU ermittelt die Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Basis eines 95 %-Konfidenzintervalls für die Schritte 4 und 5 in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Kontinuierlich Versicherte der Jahre 2014 bis 2021

Auf Basis der InGef-Stichprobe wurden für die Bestimmung der Zielpopulation Versicherte herangezogen, die vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2021 durchgängig versichert waren,

einschließlich derjenigen, die innerhalb dieses Zeitraumes geboren wurden oder verstarben. Dies traf auf 3 203 636 Versicherte zu.

Schritt 2: Erwachsene mit FL im Jahr 2021

Zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit FL wurden in der GKV-Routinedatenanalyse die folgenden Diagnoseschlüssel gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) festgelegt:

- C82 (Follikuläres Lymphom)
- C82.0 (Follikuläres Lymphom Grad I)
- C82.1 (Follikuläres Lymphom Grad II)
- C82.3 (Follikuläres Lymphom Grad IIIa)

Dabei berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 stationären Haupt- oder Nebendiagnose sowie diejenigen mit mindestens 2 gesicherten ambulanten Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium). Diese Kriterien treffen auf 827 Versicherte zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 zu. Die weitere Einschränkung auf Erwachsene, operationalisiert als Patientinnen und Patienten, die am 31.12.2021 mindestens 18 Jahre alt waren, führt zur Auswahl von 826 Versicherten.

Schritte 3 und 4: Definition von FL-spezifischen Therapielinien

In den beiden Schritten 3 und 4 werden zunächst Patientinnen und Patienten mit einer FL-spezifischen Therapie im Jahr 2022 identifiziert und davon ausgehend die Anzahl der Vortherapien betrachtet. Hierfür werden verschiedene Therapielinien wie folgt definiert. Dabei werden sowohl Therapien im ambulanten und stationären Bereich berücksichtigt.

Identifizierung von Arzneimitteltherapielinien

Es wurde zunächst eine vordefinierte Auswahl an Therapielinien festgelegt, die für das Anwendungsgebiet relevante Wirkstoffkombinationen beinhaltet. Laut dem Bericht zur Routinedatenanalyse erfolgte die Definition der Therapielinien auf Basis von Empfehlungen aus deutschen und internationalen Leitlinien bzw. Empfehlungen von Fachgesellschaften sowie auf Basis von medizinischem Expertenwissen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2022 wurden anschließend diejenigen Arzneimittelverordnungen identifiziert, die den vordefinierten Wirkstoffkombinationen entsprachen. Dabei wurden Arzneimittelverordnungen über ihre Anatomisch-therapeutisch-

chemischen(ATC)-Codes¹ sowie über Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes ermittelt. Übersichten zu den herangezogenen ATC- und OPS-Codes der einzelnen Wirkstoffe sind in II Anhang A dargestellt, die vom pU definierten Therapielinien in II Anhang B.

Eine Wirkstoffkombination wurde dann als FL-spezifische Therapielinie identifiziert, wenn sie außerdem folgende Kriterien erfüllte:

- Die entsprechenden Verordnungen lagen in demselben Quartal wie gesicherte ambulante oder stationäre FL-Diagnosen (siehe ICD-10-GM-Codes in Schritt 2).
- Wirkstoffkombinationen einer Therapielinie wurden in demselben 7-Tage-Zeitraum verordnet (Verordnungsdatum der ersten Verordnung und der 6 darauffolgenden Tage) und entsprechen einer vordefinierten Wirkstoffkombination.
- Sofern sich innerhalb von 100 Tagen eine erneute Verordnung von mindestens 1 Wirkstoff der identifizierten Therapielinie finden ließ, wurde von einer Fortführung der Therapielinie ausgegangen.

Stationäre Chemotherapien, erfasst über allgemeine OPS-Codes, die einer Verordnung im ambulanten Bereich maximal 100 Tage vorausgingen oder folgten, wurden als Teil der ambulanten Therapielinie betrachtet. Dem Anhang Annex 2 des Berichts zur Routinedatenanalyse [3] lassen sich in diesem Zusammenhang die folgenden für die Analyse verwendeten OPS-Codes entnehmen:

- 8-542 (Nicht komplexe Chemotherapie)
- 8-543 (Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie)
- 8-544 (Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie)
- 8-546 (Hypertherme Chemotherapie)

Identifizierung von Stammzelltherapielinien

Der pU betrachtet neben den oben genannten Arzneimitteltherapielinien auch Stammzelltherapien als weitere Form der FL-spezifischen Therapielinien im Rahmen seiner Schätzung der Patientenzahlen. Diese wurden anhand von OPS-Codes ermittelt. Dem Anhang Annex 2 des Berichts zur Routinedatenanalyse [3] lassen sich in diesem Zusammenhang die beiden OPS-Codes 8-860 (Autologe Stammzelltherapie) und 8-863 (Allogene Stammzelltherapie) entnehmen.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen der Jahre 2021 [5] und 2022 [6].

Das Vorliegen einer FL-spezifischen Stammzelltherapielinie wurde außerdem über folgende Kriterien operationalisiert:

- Antineoplastische Wirkstoffe, die < 100 Tage vor oder nach einer Stammzelltransplantation verordnet wurden, wurden als Konditionierungstherapie für die Stammzelltransplantation betrachtet und somit als Teil einer Stammzelltherapielinie.
- Sofern mehrere autologe Stammzelltransplantationen innerhalb eines Zeitraumes ≤ 100 Tage beobachtbar waren, wurden diese als dieselbe Therapielinie betrachtet.

Beginn einer neuen Therapielinie

Der Beginn einer neuen FL-spezifischen Therapielinie wurde anhand folgender Kriterien operationalisiert:

- Der Abstand zwischen 2 Verordnungen eines Wirkstoffes einer Therapielinie gemäß den oben genannten Kriterien ist > 100 Tage oder
- ein neuer Wirkstoff gemäß der vordefinierten Wirkstoffliste (II Anhang A), der nicht im vorangegangenen Therapiealgorithmus enthalten war, wurde verordnet (auch nach weniger als 100 Tagen).
- Der Abstand zwischen 2 Stammzelltransplantationen ist > 100 Tage.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022

Anhand der oben genannten Operationalisierungen von FL-spezifischen Arzneimittel- und Stammzelltherapielinien wählt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten aus, bei denen zwischen dem 01.01.2022 und dem 31.12.2022 mindestens 1 vordefinierte FL-spezifische Therapielinie begonnen wurde (Ergebnis: 62 Patientinnen und Patienten). Die letzte im Jahr 2022 beobachtbare Therapielinie wurde als Indextherapie festgelegt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien

Der pU bildet die Zielpopulation aus denjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, für die mindestens 2 weitere Therapielinien vor der Indextherapie beobachtbar waren. Dies umfasst somit Patientinnen und Patienten, bei denen im Jahr 2022 mindestens die 3. Therapielinie begann.

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 25 Patientinnen und Patienten an. Auf Basis dieser Anzahl berechnet der pU ein 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson in Höhe von 16 bis 37 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2021

Der pU ermittelt die Anzahl der Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die im Jahr 2021 durchgängig versichert waren, einschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten, die in dem Jahr verstorben sind. Hierzu gibt der pU eine Anzahl von 3 615 729 Versicherten an. Die Patientenzahl aus Schritt 4 ($n = 25$) wird durch diese Anzahl geteilt und anschließend mit der GKV-Bevölkerung ($N = 73\,294\,342$) des Jahres 2021 multipliziert [7]. Dies ergibt eine Anzahl von 572 bzw. eine Spanne von 370 bis 844 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aus methodischen Gründen nicht vollständig nachvollziehbar. Deshalb ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit verbunden. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden im Folgenden erläutert:

Zu Schritt 2: Erwachsene mit FL im Jahr 2021

Zur Schätzung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit FL ist anzumerken, dass der hierfür u. a. herangezogene ICD-10-GM-Code C82 (Follikuläres Lymphom) grundsätzlich auch ICD-10-GM-Codes umfasst, die außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes liegen (z. B. C82.4 [Follikuläres Lymphom Grad IIIb]). Den Ergebnissen der Routinedatenanalyse [4] lässt sich jedoch entnehmen, dass über den ICD-10-GM-Code C82 keine Patientinnen und Patienten identifiziert werden konnten.

Zu den Schritten 3 und 4: Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022 und mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien

Der pU benennt die herangezogenen Wirkstoffe (II Anhang A) bzw. Therapielinien (II Anhang B). Es finden sich keine Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten die jeweilige Therapielinie in der Routinedatenanalyse erhalten haben. Es ist jedoch anzumerken, dass fast alle herangezogenen Wirkstoffe gemäß II Anhang A entweder in der aktuell gültigen Fassung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom aus dem Jahr 2020 [8] oder in den Empfehlungen der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum FL aus dem Jahr 2023 genannt werden [9]. Dies trifft auch auf einen Großteil der in II Anhang B genannten Therapielinien zu. Dabei ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten über Therapielinien identifiziert wurden, die nicht in o. g. Quellen aufgeführt sind und beispielsweise keine spezifische Zulassung zur Therapie des FL in Deutschland haben (z. B. Acalabrutinib). Es wird jedoch aufgrund der zahlreichen Therapien davon ausgegangen, dass der Anteil dieser Patientinnen und Patienten gering ist und sich nicht relevant auf die ermittelten Fälle auswirkt.

Des Weiteren zieht der pU Patientinnen und Patienten in seiner Schätzung zur Größe der Zielpopulation heran, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Der G-BA geht im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die nach Einreichung des vorliegenden Dossiers erfolgte, davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes keine Indikation für eine Stammzelltransplantation besteht. Folglich ist nicht auszuschließen, dass durch dieses Vorgehen Patientinnen und Patienten in die Schätzung des pU eingeschlossen wurden, die nicht Teil der Zielpopulation sind.

Vereinzelte ATC-Codes der Wirkstoffliste (siehe II Anhang A) sind für den vom pU betrachteten Zeitraum bis 2022 noch nicht verfügbar. Für den Wirkstoff Axicabtagen ciloleucel wird im Anhang des Berichts zur Routinedatenanalyse [3] ausschließlich der ATC-Code L01XL03 genannt. Dieser wird jedoch erst in der ATC-Klassifikation des Jahres 2023 gelistet, stattdessen lässt sich der ATC-Klassifikation des Jahres 2022 der ATC-Code L01XX70 entnehmen [6]. Der Wirkstoff Mosunetuzumab (siehe II Anhang A) wird erstmals für das Jahr 2023 in der ATC-Klassifikation aufgeführt.

Der im Rahmen der Routinedatenanalyse verwendete Zeitraum von 8 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit ≥ 2 Vortherapien führt zu Unsicherheit und einer tendenziellen Unterschätzung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation: Bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL sind in der Regel mehrere Therapielinien einer systemischen Therapie notwendig. Aus der Literatur ist ersichtlich, dass mit jeder zusätzlichen Therapielinie die generelle Überlebenszeit und die Zeit bis zum Progress bei Patientinnen und Patienten mit FL sinkt [10,11]. So betragen das mediane Überleben bzw. die Zeit bis zum Progress nach der 2. Therapielinie 11,7 Jahre bzw. 1,5 Jahre und nach der 3. Therapielinie nur noch 8,8 Jahre bzw. 1,1 Jahre [11]. Zusammenfassend scheint die Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit bis zu Beginn einer neuen Therapielinie mit zunehmender Anzahl der Therapielinien zu sinken. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass durch den verwendeten Betrachtungszeitraum von 8 Jahren ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die ≥ 2 systemische Therapielinien erhalten haben, identifiziert wurde. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten fehlen, z. B. diejenigen, die vor dem Beobachtungszeitraum bereits eine für FL spezifische Therapie und im Beobachtungszeitraum lediglich 1 Vortherapie erhielten.

Ferner ist unklar, wie eine antineoplastische Therapie, die als Konditionierungstherapie für eine Stammzelltransplantation betrachtet wurde, von einer anschließenden neuen Arzneimitteltherapielinie abgegrenzt wurde, die innerhalb von 100 Tagen nach einer Stammzelltransplantation begonnen wurde.

Einordnung in vorangegangene Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

In den Verfahren zu Mosunetuzumab [12] und Tisagenlecleucel [13] – jeweils aus dem Jahr 2022 – wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet letztmalig bewertet. Die Schätzungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation beider Verfahren (Mosunetuzumab: 396 bis 719 Patientinnen und Patienten [14]; Tisagenlecleucel: 647 bis 686 Patientinnen und Patienten [15]) wurden als unsicher bewertet [12,13]. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel als geeignetere Annäherung erachtet, da sie seinerzeit auf aktuelleren Daten beruhte (Betrachtungszeitraum: 2014 bis 2020), die sich zudem mit einer Routinedatenanalyse der InGef-Datenbank vollständig auf Deutschland bezogen [12]. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren basierte die damalige Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Die vorliegende Schätzung beruht allerdings auf einem 2 Jahre längeren und aktuelleren Beobachtungszeitraum. Weitere Unterschiede bestehen insbesondere in der Operationalisierung der FL-spezifischen systemischen Vortherapien, beispielsweise konkretere Angaben zur Abgrenzung von Therapielinien.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt die Prävalenz und Inzidenz des FL anhand der GKV-Routinedaten der InGef-Datenbank aus den Jahren 2018 bis 2021. Anhand der jeweiligen Anzahlen pro 100 000 Personen bildet der pU jeweils einen ungewichteten Mittelwert (Inzidenz: rund 5,15 pro 100 000 Personen; Prävalenz: rund 23,57 pro 100 000 Personen). Diese überträgt der pU auf die Ergebnisse der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) zu den Stichtagen 31.12.2023 bis 31.12.2028 [16]. Insbesondere aufgrund der demografischen Entwicklung geht der pU bei der Inzidenz von einem leichten Anstieg der Fallzahlen aus. Auch für die Prävalenz ergibt sich ein Anstieg der Fallzahlen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben ^{b, c}	370–844	Die vom pU berechnete Anzahl an Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat nach Einreichung des Dossiers die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab und
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Der pU liefert in Modul 3 A Angaben zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus macht der pU Angaben zu den folgenden Therapien: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (R-CHOP); Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (R-CVP) sowie Idelalisib als Monotherapie. Diese zusätzlichen Angaben des pU werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der aktuell vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zu bewertenden Therapie entsprechen der Fachinformation von Zanubrutinib [1]. Dieser ist keine maximale Behandlungsdauer für Zanubrutinib zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Behandlungsdauer von Obinutuzumab in Kombination mit Zanubrutinib in der Induktionstherapie entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von Zanubrutinib [1]. Demnach erfolgt die Induktionstherapie an den Tagen 1 (oder nach Ermessen des Arztes anteilig an Tag 1 und 2), 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus von Zyklus 2 bis 6. Gemäß der Fachformation von Zanubrutinib kann optional eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie verschrieben werden [1]. Die Erhaltungstherapie erfolgt alle 2 Monate

über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression, je nachdem was zuerst eintritt. Der pU betrachtet für diese Therapie das 1. Jahr und setzt hierfür 3 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie an. Dies entspricht der Fachinformation von Zanubrutinib [1] bei einem Beginn der Erhaltungstherapie 2 Monate nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie. Sofern die Erhaltungstherapie beispielsweise bereits 28 Tage nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie begonnen wird, ergeben sich 4 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie im 1. Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen ([17-22]).

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab erfolgt die Kombinationstherapie gemäß Fachinformation [17,18] in 6 Zyklen à 28 Tagen, die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab als 1 Gabe alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt. Der pU betrachtet für diese Therapie das 1. Behandlungsjahr und setzt hierfür 3 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie an. Dies entspricht der Fachinformation von Obinutuzumab [17,18] bei einem Beginn der Erhaltungstherapie 2 Monate nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie. Sofern die Erhaltungstherapie beispielsweise bereits 28 Tage nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie begonnen wird, ergeben sich 4 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie im 1. Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie und den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,17-22].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientin bzw. des Patienten [17-20]. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [23] zugrunde. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 verfügbar. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg und die entsprechende durchschnittliche Körpergröße bei 172,5 cm [24]. Diese aktuelleren Angaben führen jedoch unter einem sich ergebenden Verwurf je Gabe, den der pU korrekt berücksichtigt, nicht zu einem abweichenden Verbrauch.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von Bendamustin pro Gabe denjenigen der Fachinformation von Obinutuzumab im dortigen Abschnitt 5.1 im

Zusammenhang mit der dort beschriebenen klinischen Phase-III-Studie GAO4753g/GADOLIN [18]. Demnach beträgt der Verbrauch wie vom pU angesetzt 90 mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1 und 2 von insgesamt 6 Zyklen zu je 28 Tagen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

Für Tisagenlecleucel setzt der pU korrekt den Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer an. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2024 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [25] hat die Leistung „Gabe von Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2023 krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die er den Fachinformationen [18,20-22] entnimmt, sind nur teilweise nachvollziehbar und können somit abweichen. Hierbei ist Folgendes zu beachten:

Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie setzt der pU Kosten für Tests auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab [18] an. Dies ist nachvollziehbar. Ferner berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden), Analgetika / Antipyretika (Paracetamol) und Kortikosteroide (Dexamethason). Die vom pU angesetzte Prämedikation mit Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit FL wird gemäß Fachinformation nur empfohlen und ist nicht obligatorisch [18]. Der pU setzt keine Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) an. Insgesamt können damit die Kosten abweichen.

Für Lenalidomid in Kombination mit Rituximab sowie für die Rituximab-Monotherapie berücksichtigt der pU Kosten für Tests auf das HBV gemäß der Fachinformation von Rituximab [20] sowie für die Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum (Paracetamol) und einem Antihistaminikum (Dimetinden) an. Darüber hinaus können beispielsweise Kosten für

die Infusionstherapie gemäß EBM angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt. Somit können die Kosten höher liegen als vom pU angegeben.

Für Mosunetuzumab berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation mit Kortikosteroiden (Dexamethason), Antihistaminika (Dimetinden) und Antipyretika (Paracetamol). Für die Prämedikation mit Dexamethason und Paracetamol können die Kosten der unteren Grenze höher liegen als vom pU angegeben. Denn gemäß Fachinformation ist die Prämedikation im 1. und 2. Zyklus obligatorisch, für alle nachfolgenden Zyklen ist die Prämedikation nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten (bei denen unter vorheriger Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Grades aufgetreten ist) angezeigt [21]. Für die Kosten von Dimetinden sowie für die Kosten der oberen Grenzen von Dexamethason und Paracetamol sind die Angaben des pU nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt unter anderem keine Kosten für die Beobachtung und Betreuung der Patientinnen und Patienten unter einer parenteralen Behandlung mit monoklonalen Antikörpern, die jedoch der Fachinformation zu entnehmen sind [21]. Damit können insgesamt die Kosten abweichen.

Für Tisagenlecleucel macht der pU Angaben zu der gemäß Fachinformation [22] zu verabreichenden intravenösen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Für den Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,9 m² zugrunde (siehe dazu Abschnitt II 2.2). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder. Zusätzliche Kosten für die Infusionstherapie bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. Die vom pU aufgrund der LDC ebenfalls berechneten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27]. Bei einer ambulanten Durchführung der gemäß der Fachinformation notwendigen Screenings auf HBV, Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienzvirus (HIV) [22] sind die entsprechenden Testungen als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt. Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel fallen weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosebezogene-Fallgruppe[DRG]-Erlös) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC [1]. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausesindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können die Kosten abweichen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie und Mosunetuzumab können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Alle Therapien beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Der pU ermittelt für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von insgesamt 93 457,35 €. Es wird das vom pU betrachtete 1. Jahr dieser Therapie bewertet. Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten beinhalten eine optionale Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt II 2.1). Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27]. Sofern die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab beispielsweise bereits 28 Tage nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie begonnen wird (siehe Abschnitt II 2.1), können die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe höher liegen.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie wird das vom pU betrachtete 1. Jahr dieser Therapie bewertet. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27]. Sofern die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab beispielsweise bereits 28 Tage nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie begonnen wird (siehe Abschnitt II 2.1), können die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe höher liegen.

Für Lenalidomid in Kombination mit Rituximab sowie für die Rituximab-Monotherapie sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Es ergeben sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (z. B. für die Infusionstherapie). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

Für Mosunetuzumab sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können in der unteren Grenze abweichen und in der oberen Grenze höher liegen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten

gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

Für Tisagenlecleucel ist die Angabe zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) plausibel. Es können jedoch davon abweichende krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden. Es bleiben weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Infusionstherapie) im Falle der ambulanten Durchführung der LDC unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27]. Es fallen außerdem weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben	65 843,57	0	0	65 843,57	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für das 1. Jahr sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27]. Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten beinhalten eine optionale Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab.
+ Obinutuzumab		26 328,72	185,06	1100,00	27 613,78	
Gesamt						

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von^b						
Benadamustin	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben ^b	6023,10	0	1200,00	7223,10	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für das 1. Jahr sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
+ Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung		26 328,72	185,06	1100,00	27 613,78	
Gesamt		34 836,88				
Lenalidomid		427,76	0	0	427,76	
+ Rituximab		21 261,68	79,31	800,00	22 140,99	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ergeben sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Gesamt	22 568,75					
Rituximab Monotherapie	21 261,68	79,31	800,00	22 140,99		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Mosunetuzumab	siehe oben	70 709,78– 133 676,93	142,52– 280,62	1000,00– 1900,00	71 852,30– 135 857,55	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der unteren Grenze können abweichen und können für die obere Grenze höher liegen als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Tisagenlecleucel		239 000,00	394,23	600,00	239 994,23	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel sowie im Falle der ambulanten Durchführung der LDC an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
<p>a. Angaben des pU b. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU steht Zanubrutinib grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation zur Verfügung. Dabei weist er jedoch zum einen darauf hin, dass gemäß Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Zanubrutinib oder einen der weiteren Bestandteile der Therapie eine Kontraindikation darstellt, die sich nicht quantifizieren lasse. Zum anderen berichtet der pU in Modul 3 A, dass es in der Studie ROSEWOOD bei 18,6 % der Studienteilnehmenden zu einem Therapieabbruch gekommen sei [28], gibt jedoch einschränkend die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag zu bedenken. Der pU gibt an, dass Zanubrutinib sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Er geht jedoch davon aus, dass der Einsatz überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. BeiGene Ireland. Fachinformation BRUKINSA 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Schnaidt S, Viering T, 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. S. S, Viering T, 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. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=952372.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1105762.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. 2020.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Follikuläres Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
10. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J* 2020; 10(3): 31. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0299-0>.
11. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 2020; 10(7): 74. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mosunetuzumab (follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-24_mosunetuzumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-23_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-1.pdf.
14. Roche Pharma. Mosunetuzumab (Lunsumio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/848/#dossier>.
15. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/#dossier>.
16. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02 [online]. 2023 [Zugriff: 15.10.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.
17. Baxter Oncology. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Dezember 2020). 2020.
18. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro (Stand: September 2022). 2022.
19. ratiopharm. Fachinformation Lenalidomid-ratiopharm Hartkapseln (Stand: Juni 2023). 2023.
20. Sandoz. Fachinformation Rixathon (Stand: Februar 2023). 2023.

21. Roche Registration. Fachinformation Lunsumio (Stand: Oktober 2023). 2023.
22. Novartis Europharm. Fachinformation Kymriah 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Stand: April 2023). 2023.
23. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.
24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
25. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13626/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2024.pdf.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
28. BeiGene. 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.

II Anhang A Arzneimittelverordnungen aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022)

Tabelle 3: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Schätzung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit FL und mindestens 1 FL-spezifischen Arzneimitteltherapielinie

ATC-Code ^a	Bedeutung des ATC-Codes ^b	OPS-Code ^a
L01FA01 L01XC02	Rituximab	6-001.h 6-001.j
L01FA03 L01XC15	Obinutuzumab	6-007.j
L01AA09	Bendamustin	
L01AA01	Cyclophosphamid	
L01DB01	Doxorubicin	6-002.8
L01CA02	Vincristin	
L01BB05	Fludarabin	
L01DB07	Mitoxantron	
L01AA06	Ifosfamid	
L01XA02	Carboplatin	
L01CB01	Etoposid	
L01BC01 L01XY01	Cytarabin	6-002.a 6-00b.6
L01XA01	Cisplatin	
L01EM01 L01XX47	Idelalisib	6-007.f
L04AX04	Lenalidomid	6-003.g
L01AA02	Chlorambucil	
L01BC05	Gemcitabin	6-001.1
V10XX02	(90Y)Ibritumomabtiuxetan	6-003.6
L01FX24	Mosunetuzumab	
L01XL04 L01XX71 L01XX91	Tisagenlecleucel	
L01AD01	Carmustin	6-003.3
L01XX52	Venetoclax	6-00a.k
L01FX14 L01XC37	Polatuzumab vedotin	6-00c.c
L01EL01 L01XE27	Ibrutinib	6-007.e
L01EL02 L01XE51	Acalabrutinib	6-00d.1
L01EL03	Zanubrutinib	6-00f.n
L01XX72	Tazemetostat	
L01XL03	Axicabtagen ciloleucel	
L01EM04	Duvelisib	6-00e.b

a. Angaben aus Annex 2 des Berichts zur Routinedatenanalyse von Schnaidt et al. (2023) [3]
b. eigene Angabe auf Grundlage der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation des BfArM, Versionen der Jahre 2021 [5] und 2022 [6]

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II Anhang B Übersicht der im Rahmen der Routinedatenanalyse berücksichtigten FL-spezifischen Therapielinien aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022)

Tabelle 4: Für die Routinedatenanalyse vordefinierte FL-spezifische Therapielinien (mehrsseitige Tabelle)

Therapielinien ^a	Wirkstoffe ^a
Lenalidomid + Rituximab	Lenalidomid, Rituximab
Monotherapie Idelalisib	Idelalisib
Monotherapie Mosunetuzumab	Mosunetuzumab
Monotherapie Obinutuzumab	Obinutuzumab
Monotherapie Rituximab	Rituximab
Monotherapie Tisagenlecleucel	Tisagenlecleucel
Monotherapie Y-90-Ibritumomab-tiuxetan	Ibritumomabtiuxetan
O-Bendamustin	Bendamustin, Obinutuzumab
O-CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Obinutuzumab, Vincristin
O-CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Obinutuzumab, Vincristin
O-CVP	Cyclophosphamid, Obinutuzumab, Vincristin
O-Chlorambucil	Chlorambucil, Obinutuzumab
O-Cyclophosphamid	Cyclophosphamid, Obinutuzumab
O-DHAP	Cisplatin, Cytarabin, Obinutuzumab
O-FC	Cyclophosphamid, Fludarabin, Obinutuzumab
O-FCM	Cyclophosphamid, Fludarabin, Mitoxantron, Obinutuzumab
O-FM	Fludarabin, Mitoxantron, Obinutuzumab
O-GDP	Cisplatin, Gemcitabin, Obinutuzumab
O-ICE	Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid, Obinutuzumab
O-MCP	Chlorambucil, Mitoxantron, Obinutuzumab
R-Bendamustin	Bendamustin, Rituximab
R-CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Rituximab, Vincristin
R-CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab, Vincristin
R-CVP	Cyclophosphamid, Rituximab, Vincristin
R-Chlorambucil	Chlorambucil, Rituximab
R-Cyclophosphamid	Cyclophosphamid, Rituximab
R-DHAP	Cisplatin, Cytarabin, Rituximab
R-FC	Cyclophosphamid, Fludarabin, Rituximab
R-FCM	Cyclophosphamid, Fludarabin, Mitoxantron, Rituximab
R-FM	Fludarabin, Mitoxantron, Rituximab
R-GDP	Cisplatin, Gemcitabin, Rituximab
R-ICE	Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab

Tabelle 4: Für die Routinedatenanalyse vordefinierte FL-spezifische Therapielinien
 (mehreseitige Tabelle)

Therapielinien ^a	Wirkstoffe ^a
R-MCP	Chlorambucil, Mitoxantron, Rituximab
	Acalabrutinib
	Acalabrutinib, Obinutuzumab
	Acalabrutinib, Rituximab
	Axicabtagene ciloleucel
	Bendamustin
	Duvelisib
	Ibritumomabtiuxetan, Obinutuzumab
	Ibritumomabtiuxetan, Rituximab
	Ibrutinib
	Ibrutinib, Obinutuzumab
	Ibrutinib, Rituximab
	Idelalisib, Obinutuzumab
	Idelalisib, Rituximab
	Obinutuzumab, Polatuzumab vedotin
	Obinutuzumab, Venetoclax
	Obinutuzumab, Vincristin
	Obinutuzumab, Zanubrutinib
	Polatuzumab vedotin, Rituximab
	Rituximab, Venetoclax
	Rituximab, Vincristin
	Rituximab, Zanubrutinib
	Tazemetostat
	Zanubrutinib

a. Angaben des pU aus Annex 2 des Berichts zur Routinedatenanalyse von Schnaidt et al. (2023) [3]