

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3C

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

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

Stand: 29.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann Arbor-Klassifikation (1971).....	17
Tabelle 3-2: Internationaler Prognostischer Index (ISSWM)	17
Tabelle 3-3: Kriterien zur Initiierung der Therapie von Morbus Waldenström.....	18
Tabelle 3-4: Modifizierte Übersicht über die empfohlenen Therapieoptionen laut DGHO und ESMO-Leitlinie für Morbus Waldenström und deren Zulassungsstatus	19
Tabelle 3-5: Prävalenz der Morbus Waldenström.....	27
Tabelle 3-6: Beschreibung Krebsregister Regensburg.....	28
Tabelle 3-7: Beschreibung Krebsregister NRW.....	30
Tabelle 3-8: Beschreibung Krebsregister Hamburg.....	31
Tabelle 3-9: Inzidenz für Morbus Waldenström laut RKI für das Jahr 2010 [38].....	32
Tabelle 3-10: Jährliche Inzidenzrate des Morbus Waldenström pro 100.000 Personen	32
Tabelle 3-11: Altersverteilung in deutschen Krebsregistern bei Patienten mit Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0).....	34
Tabelle 3-12: Geschlechtsverteilung in deutschen Krebsregistern bei Patienten mit Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0)	34
Tabelle 3-13: Prognose der Prävalenzentwicklung des Morbus Waldenström auf Basis der dargelegten Prävalenzangaben	35
Tabelle 3-14: Prognose der Inzidenzentwicklung auf Basis der dargelegten Inzidenzraten....	36
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016	37
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015.....	37
Tabelle 3-17: Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2016.....	38
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-24: Emetogenität	65
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierungen und Dauer der Anwendung	65

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-27: Prämedikationen	68
Tabelle 3-28: Medikamente zur antiemetischen Prophylaxe	69
Tabelle 3-29: Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region	70
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt)	71
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	77
Tabelle 3-32: Dosisanpassungen	86
Tabelle 3-33: Durchführung von Maßnahmen.....	95

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Erstlinien-Therapie des Morbus Waldenström.....	20
Abbildung 3-2: Therapieempfehlung nach ESMO-Guideline	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZ	Allgemeinzustand
BR	Bendamustin + Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
β_2 M	β_2 -Mikroglobulin
ca.	Circa
C_{\max}	Maximale Konzentration
ICD	International Classification of Diseases
CHMP	Committee of Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CXCR	CXC Chemokine Receptor
DCR	Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab
DDD	Defined Daily Dose
d. h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
dL	Deziliter
DLBCL	Diffuse Lage B-Cell Lymphom (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
evtl.	Eventuell
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
Ig	Immunglobulin
i.H.v.	In Höhe von
ISSWM	International Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia
IRC	Independent Review Committee
IU	International Unit
kfm.	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KK	Krankenkasse
L	Liter
LPL	Lymphoplasmazytisches Lymphom
m ²	Quadratmeter
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein Kinase
Max.	Maximal
MCL	Mantelzell-Lymphom
mg	Milligramm
Mio.	Million
ms	Millisekunde
MR	Minor Response (Geringfügiges Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response 88
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nf-κB	Nuclear-factor-Kappa-B
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Not Reported (Nicht berichtet)
NR.	Nummer
NRW	Nordrhein-Westfalen
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrte)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PS	Performance Score
Q.	Quartal
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-FC	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Response Rate (Ansprechrte)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
sog.	Sogenannt
TN	Treatment naïve (Behandlungsnaiv)
TR	Treatment Failure
TTP	Time to Progression (Zeit bis Krankheitsprogression)
u. a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Ibrutinib umfasst erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)

- die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben oder
- Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Die von dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde für beide von Ibrutinib umfassten Behandlungslinien auf eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsszenarios, festgelegt. Außerhalb der Zulassung gelte es, die Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*) zu beachten.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 12.03.2014 fand eine Beratung beim G-BA für das von Ibrutinib umfasste Anwendungsgebiet „Vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström“ statt (Vorgangsnummer 2013-B-113). Die zVT wurde vom G-BA auf eine *patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus* festgesetzt. Außerhalb der Zulassung ist darüber hinaus die Anlage VE, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*) zu berücksichtigen. Am 18.03.2015 wurde erneut ein Beratungsantrag zur Anfrage der zVT für die Indikation „Nicht vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström“ gestellt. Das dazugehörige Beratungsgespräch wurde am 22.05.2015 durchgeführt. Dabei wurde für Patienten mit nicht vorbehandeltem Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, und für vorbehandelte Patienten eine *patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus* als zVT festgelegt [1, 2].

Damit ergibt sich für die gesamte von Ibrutinib umfasste Patientenpopulation in der Indikation Morbus Waldenström eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*) als zVT festgesetzt [1, 2].

Explizit zugelassen für eine Behandlung des Morbus Waldenström sind die Wirkstoffe Chlorambucil sowie die Corticosteroide Prednison und Prednisolon. Darüber hinaus kommen zytostatisch wirkende Arzneimittel, die eine Zulassung in der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aufweisen, in Betracht. Der G-BA hat in seiner Niederschrift zur Beratungsanfrage 2015-B-027 die folgenden Wirkstoffe als für NHL zugelassen aufgelistet: Bendamustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Nimustin, Teniposid, Asparaginase und Methotrexat.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt des Weiteren ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage VI der AM-RL zur *Off-label*-Anwendung von Fludarabin vor. Die *Off-label*-Indikation lautet: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

In der *Off-label*-Richtlinie zur Anwendung von R-FCM nimmt der G-BA die Einstufung der NHL nach indolenten und intermediären Lymphomen vor. Entsprechend der vom G-BA gewählten Formulierung orientiert sich Janssen-Cilag ebenfalls an der von Hiddemann et al. publizierten Einstufung der NHL, die so ebenfalls vom Kompetenznetz maligne Lymphome getragen wird. Damit ist der Morbus Waldenström als indolentes NHL klassifiziert.

Bei der Anwendung der Kombinationstherapie CHOP kommen die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin sowie die Corticosteroide Prednison/Prednisolon zum Einsatz. Wie bereits oben ausgeführt, sind von der Zulassung für Doxorubicin nur hochmaligne NHL umfasst, so dass dieser Wirkstoff vorliegend keine Berücksichtigung bei der zVT finden kann. Lediglich die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin sowie die Corticosteroide Prednison/Prednisolon weisen eine allgemeine Zulassung für NHL auf.

Da diese laut Leitlinien jedoch nur in Form einer Kombinationstherapie (CHOP) Anwendung finden, und damit den nur für den hier relevanten Klassifikationsgrad „hochmaligne“ zugelassenen Wirkstoff Doxorubicin umfassen, kommt die gesamte Kombinationstherapie CHOP nicht als zVT in Betracht, da nicht alle dieser Wirkstoffe die für das Anwendungsgebiet des Morbus Waldenström maßgebliche Zulassung enthalten. Auch der für indolente NHL zugelassene Wirkstoff Bendamustin wird nur in Kombination mit dem nicht zugelassenen Wirkstoff Rituximab empfohlen, so dass dieser als zVT nicht in Frage kommt.

Unter Berücksichtigung der hier vorgenommenen zVT-Ableitung verbleiben somit nur die einzig für den Morbus Waldenström zugelassene Wirkstoff Chlorambucil sowie außerhalb der Zulassung R-FCM als mögliche zVT-Option.

Die Darstellung der Kosten erfolgt somit nur für den Wirkstoff Chlorambucil sowie für die Kombinationstherapie R-FCM.

In der vom G-BA erstellten Auflistung zugelassener NHL-Substanzen und damit als zVT zu berücksichtigender Wirkstoffe werden auch Wirkstoffe aufgeführt, die nicht für indolente NHL, sondern andere Klassifikationsgrade zugelassen sind. Unter Berücksichtigung des zum Zeitpunkt der jeweiligen Zulassung für Morbus Waldenström geltenden Schemas für die Einteilung der NHL sind jedoch nach Auffassung von Janssen-Cilag entweder nur allgemein für NHL oder speziell für indolente NHL zugelassene Wirkstoffe bei der Auswahl der zVT zu berücksichtigen. Wirkstoffe mit einer Zulassung für intermediäre oder hochmaligne NHL kommen unter Beachtung des für Morbus Waldenström typischen indolenten Krankheitsverlaufs folglich nicht als mögliche zVT in Betracht.

Doxorubicin ist nur für hochmaligne NHL zugelassen, Methotrexat für NHL von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad und die Zulassung von Asparaginase ist auf NHL im Kindesalter beschränkt. Damit kommen die drei Wirkstoffe als zVT nicht in Betracht.

Die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vinblastin, Vincristin, Nimustin, Teniposid und Cytarabin weisen eine allgemeine Zulassung für NHL auf.

Lediglich Bendamustin ist explizit für die Behandlung indolenter NHL zugelassen.

Weiterhin ist zu differenzieren, ob die für NHL zugelassenen Wirkstoffe in Leitlinien eine Empfehlung finden. Einige der gelisteten Wirkstoffe weisen zwar eine allgemeine Zulassung für NHL auf, werden in den Leitlinien jedoch nicht empfohlen. Damit wird - neben dem Kriterium der Zulassung - dem ebenfalls zur Ableitung der zVT erforderlichen Kriterium „zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ nicht nachgekommen. Folglich werden die Wirkstoffe Trofosamid, Vinblastin, Nimustin und Teniposid nicht zur Ableitung der zVT herangezogen.

Der Wirkstoff Cytarabin ist nur in Kombination mit anderen Zytostatika als Hochdosistherapie zugelassen, z. B. nach einer Stammzelltransplantation. Da eine Stammzelltransplantation nur bei einem bestimmten Patientenkollektiv in Erwägung zu ziehen ist und diese Therapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen ist, ist Cytarabin nicht als standardmäßiges Therapeutikum der klinischen Behandlungspraxis in Betracht zu ziehen (Anmerkung: FI Zu Cytarabin nicht mehr verfügbar. vgl. Auszug aus FI in Niederschrift des G-BA zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation von Ibrutinib sowie die Niederschriften des G-BA zur Beratungsanforderung zugrunde gelegt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-113.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-027.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Der Morbus Waldenström, auch Waldenströms Makroglobulinämie genannt, ist eine lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, die durch die Infiltration lymphoplasmatischer Zellen in das Knochenmark und durch eine monoklonale Immunglobulin M (IgM)-Makroglobulinämie gekennzeichnet ist. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, deren klinischer Verlauf durch langsames Wachstum mit regelmäßigen Rezidiven gekennzeichnet ist. Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) handelt es sich um ein lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) [1, 2].

Das mittlere Alter der Patienten beim Auftreten des Morbus Waldenström liegt bei etwa 65 Jahren, nur selten sind Patienten unter 40 Jahren betroffen. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf und ist bei Kaukasiern häufiger als bei anderen Ethnizitäten zu beobachten [3].

Pathogenese und Risikofaktoren

In ca. 20 % der Patienten mit Morbus Waldenström existiert eine familiäre Prädisposition [4].

Bisher konnte keine ursächliche Mutation bei Morbus Waldenström identifiziert werden. Jedoch zeigen etwa 90 % der Patienten mit Morbus Waldenström eine somatische Mutation im MYD88-Gen. Dabei kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Leucin zu Prolin an der Position 265 im MYD88-Molekül (MYD88 L265P). MYD88 ist ein Adaptor-Molekül im Toll-like-Rezeptor- und Interleukin-1 Rezeptor-Signalweg und spielt somit eine Rolle im NF- κ B-Signalweg. Durch die MYD88 L265P-Mutation kommt es zu einer Aktivierung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), des NF- κ B-Signalübertragungswegs und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und somit zur Proliferation der Morbus Waldenström-Zellen [5-7].

Ibrutinib blockiert die MYD88-Signalübertragung über eine Hemmung der vorgeschalteten BTK und induziert die Apoptose von kultivierten Morbus Waldenström-Zellen [8]. Demzufolge bietet Ibrutinib einen neuen therapeutischen Ansatz, der spezifisch an einem wesentlichen molekularen pathogenetischen Mechanismus des Morbus Waldenström ansetzt.

Darüber hinaus zeigen ca. 30 % der Patienten mit Morbus Waldenström eine Mutation im CXCR4-Gen, einem Chemokin-Rezeptor, durch den das Überleben von Morbus Waldenström-Zellen begünstigt wird [9].

Als Folge dieser Mutationen kommt es zu einer ungehemmten klonalen Vermehrung von zum Teil reifen plasmazellulär differenzierten aber funktionsgestörten B-Lymphozyten mit obligatem Knochenmarkbefall sowie zu einer Infiltration verschiedener Gewebe und zur Überproduktion von IgM (Gammopathie). Von der Infiltration sind vor allem die Milz und die Lymphknoten betroffen. Seltener werden andere Organsysteme wie die Leber, die Augen oder das zentrale Nervensystem (Bing-Neel-Syndrom) befallen. Die Infiltration des Knochenmarks führt unter anderem zur Verdrängung der hämatopoetischen Stammzellen. Die Überproduktion von IgM kann zu einem Hyperviskositätssyndrom führen [3].

Symptomatik

Zu den häufigsten unspezifischen Symptomen gehören Müdigkeit, welche zwei Drittel aller Morbus Waldenström-Patienten betrifft und B-Symptome, zu denen Fieber über 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten gezählt werden [10].

Weitere Symptome sind Blutungen, Benommenheit, Verwirrtheit sowie weitere neurologische Symptome wie Sehstörungen, welche eine Folge der IgM-Paraproteinämie-induzierten Mikrozirkulationsstörungen sind [11].

Die Patienten haben teilweise starke Schmerzen als Folge der bei ca. jedem fünften Patienten auftretenden IgM-assoziierten Neuropathien oder Typ I-Kryoglobulinämien, teilweise mit Ausbildung eines Raynaud-Syndroms [3].

Das klinische Bild wird einerseits durch die Ausbreitung des zugrunde liegenden Lymphoms und andererseits durch die IgM-Serumkonzentration geprägt. Die Ausdehnung des Lymphoms im Knochenmark führt zu einer hämatopoetischen Insuffizienz mit Anämie, Infektionen und Blutungen. Die Infiltration der verschiedenen Organe führt zu einer Hepatosplenomegalie (Leber- und Milzvergrößerung), einer Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung), einer Purpura (punktförmige Hautblutungen) (in 20 %, 15 % bzw. 9 % der Fälle) und einigen selteneren Symptomen, welche durch die Gewebsverdrängung entstehen können [3].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Morbus Waldenström erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Da beim Morbus Waldenström das Knochenmark befallen ist, werden alle Patienten dem Stadium IV zugeordnet (Tabelle 3-1) [3].

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann Arbor-Klassifikation (1971)

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (IE).
II	Nodaler Befall (II) und/oder lokalisierte extranodale Herde (IIE) in ≥ 2 Regionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Nodaler Befall (III) und/oder lokalisierte extranodale Herde (IIIE) auf beiden Seiten des Zwerchfells, ggf. mit Milzbefall (IIIS oder IIISE)
IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Quelle: [12]

Prognose

Morbus Waldenström ist eine unheilbare Erkrankung und schreitet unbehandelt typischerweise schleichend voran.

Für die Prognose sind ein fortgeschrittenes Alter, die Höhe des β_2 -Mikroglobulins, der Grad der Anämie und Thrombozytopenie und die Höhe der Gammopathie entscheidend [13]. Diese Parameter werden im sog. „*International Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia*“ (ISSWM) zusammengefasst. Dieser prognostische Index unterscheidet drei Risikogruppen voneinander, wobei die Hochrisiko-Patienten ein 5-Jahresüberleben von 36 % im Vergleich zu 87 % in der Niedrigrisikogruppe aufweisen (Tabelle 3-2). Zur Niedrigrisikogruppe zählen Patienten unter 65 Jahren mit maximal einem Risikofaktor, während ein Alter über 65 Jahren oder zwei Risikofaktoren die intermediäre Gruppe und das Vorliegen von mehr als zwei Risikofaktoren die Hochrisikogruppe definieren.

Tabelle 3-2: Internationaler Prognostischer Index (ISSWM)

Risikogruppe	Niedrig	Intermediär	Hoch
Alter	< 65 Jahre	< 65 Jahre > 65 Jahre	Alle
Weitere Risikofaktoren^a			
Hb < 11,5 g/dL			
Thrombozyten < 100.000 x 10 ⁹ /L			
β_2 M > 3 mg/L	0 - 1	0 - 2	> 2
IgM > 70 g/L			
5-Jahres ÜLR (%)	87	68	36

a: Weitere Risikofaktoren - jeder der vier Parameter zählt als ein Risikopunkt.
 β_2 M: β_2 -Mikroglobulin; Hb: Hämoglobin; IgM: monoklonale Proteinkonzentration; ÜLR: Überlebensrate
Quelle:[13]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Überblick der Therapien für den Morbus Waldenström und Behandlungsziele

Die Therapie des Morbus Waldenström erfolgt gemäß der nationalen DGHO- und der internationalen ESMO-Leitlinie [14, 15]. Eine Behandlung sollte nur beim Vorliegen krankheitsassoziierter Symptome erfolgen. Die Kriterien für diese Initiierung sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen und bei denen lediglich aufgrund der Laborparameter auf eine Krankheitsprogression zu schließen ist (z. B. leichte Hb-Wertabfälle oberhalb von 10 g/dL, leichte IgM-Anstiege, eine milde Lymphadenopathie oder Splenomegalie ohne Beschwerden), sollten ausschließlich einer engmaschigen Überwachung unterzogen werden [14, 16].

Tabelle 3-3: Kriterien zur Initiierung der Therapie von Morbus Waldenström

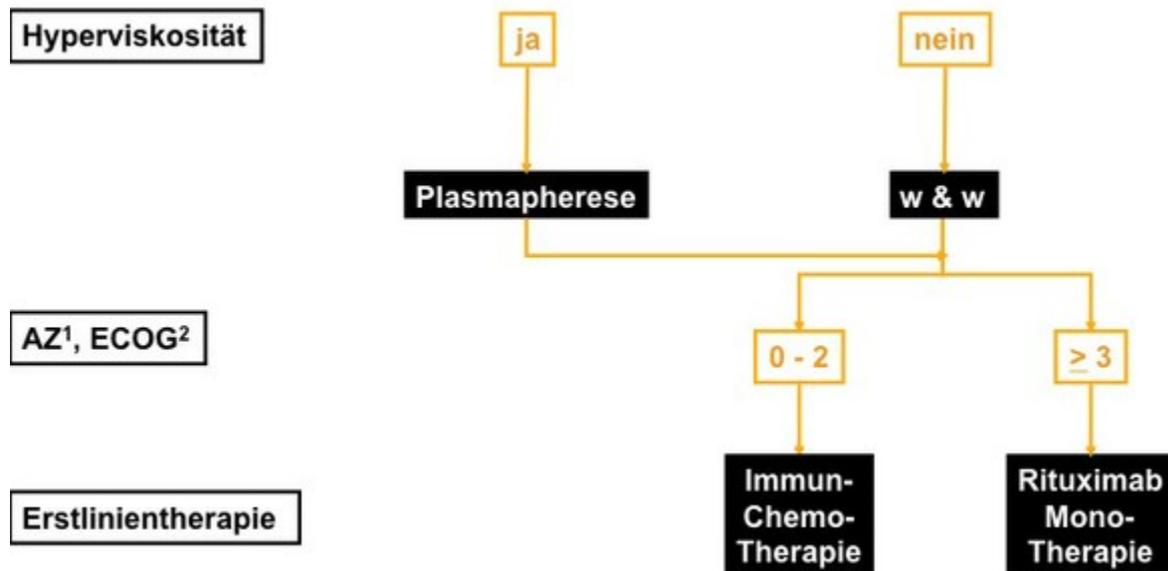
Klinische Kriterien für die Initiierung einer Therapie	Laborparametrische Kriterien für die Initiierung einer Therapie
Wiederkehrendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue	Symptomatische Kryoglobulinämie
Hyperviskosität	Durch Kälteagglutinine bedingte Anämie
Lymphadenopathie - symptomatisch oder <i>bulky</i> (≥ 5cm max. Durchmesser)	Immunhämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie
Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie	Durch Morbus Waldenström bedingte Nephropathie
Symptomatische Organomegalie und/oder Infiltration des Organe/des Gewebes	Durch Morbus Waldenström bedingte Amyloidose
Periphere Neuropathien aufgrund von Morbus Waldenström	Hämoglobin ≤ 10g/dL Anzahl der Blutplättchen < 100 x 10 ⁹ /L
Quelle: [16]	

In Deutschland sind nur die Wirkstoffe Chlorambucil sowie die Corticosteoride Prednison und Prednisolon explizit für eine Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen [17-19]. Die nach den Leitlinien [14, 15] empfohlenen Behandlungsoptionen umfassen allerdings auch Therapieregime, die über keine explizite Zulassung für Morbus Waldenström verfügen [14, 15]. Die folgende Tabelle 3-4 vermittelt einen zusammenfassenden Überblick.

Tabelle 3-4: Modifizierte Übersicht über die empfohlenen Therapieoptionen laut DGHO und ESMO-Leitlinie für Morbus Waldenström und deren Zulassungsstatus

Substanz	Zulassung für MW oder NHL	Indikation Zulassung
Bendamustin	Ja	Non-Hodgkin-Lymphome
Chlorambucil	Ja	Morbus Waldenström
Cyclophosphamid	Ja	Non-Hodgkin-Lymphome
Doxorubicin	Nein	wirksam in Phase III-Studie
Fludarabin	Nein	wirksam in Phase III-Studie
Mitoxantron	Ja	Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison/ Prednisolon	Ja	Morbus Waldenström Non-Hodgkin-Lymphome
		Erstlinie-Induktion: Wirkung in Phase III-Studie als Kombination mit Chemotherapie gezeigt
Rituximab	Nein	Rezidiv/ Refraktär-Induktion: Wirkung in Phase III-Studie als Kombination mit Chemotherapie gezeigt
		Erhaltung/ Konsolidierung: Wirkung in Phase III-Studie als Monotherapie gezeigt
Vincristin	Ja	Non-Hodgkin-Lymphome
Bortezomib	Nein	Wirksam in Phase II-Studie
Quelle: [3, 14, 20]		

Die Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach evtl. vorhandenen Komorbiditäten des Patienten [16]. Ein Therapie-Algorithmus aus der DGHO Leitlinie für die Erstlinien-Therapie ist in Abbildung 3-1 dargestellt [3].



¹AZ - Allgemeinzustand

²ECOG - Score nach ECOG / WHO / Zubrod zur Klassifikation des Allgemeinzustands

Quelle: [3]

Abbildung 3-1: Erstlinien-Therapie des Morbus Waldenström

Erstlinien-Therapie

Laut Leitlinien der DGHO und der ESMO ist bei Vorliegen einer symptomatischen Hyperviskosität eine initiale Plasmapherese zur raschen Senkung der Viskosität erforderlich. Im Anschluss daran soll eine systemische Therapie durchgeführt werden [3, 14, 16].

Die Standardtherapie für Patienten in gutem Allgemeinzustand ist die Kombinationstherapie von Rituximab mit einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind BR (Bendamustin + Rituximab), FCR (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab) oder R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin + Vincristin + Prednison).

Ein randomisierter Vergleich von BR versus R-CHOP bei unbehandelten Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zeigte eine Überlegenheit von BR in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival, PFS*) und die Toxizität. Die Subgruppe von 40 auswertbaren Morbus Waldenström-Patienten zeigte nach 45 Monaten Nachbeobachtung einen signifikanten Vorteil des medianen PFS unter BR von 69,5 Monaten im Vergleich zu 28,1 Monate unter R-CHOP [21].

Als weitere Therapieoption im Rahmen einer Chemo-Immuntherapie wird eine Bortezomib-Rituximab-Kombination mit oder ohne Dexamethason aufgrund ihrer Wirksamkeit in der Therapie des Morbus Waldenström empfohlen [14, 16]. Diese Kombination ist allerdings nicht zugelassen.

Für Patienten in der Erstlinien-Therapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind und damit dem Zulassungstext von Ibrutinib für die Erstlinien-Therapie entsprechen, ist laut Leitlinie der DGHO nur eine Monotherapie mit Rituximab angezeigt [3]. Allerdings hat eine Monotherapie mit Rituximab keine Zulassung und sie ist auch nicht bei Patienten mit einem durch IgM verursachten Hyperviskositätssyndrom indiziert, da es unter einer Monotherapie mit Rituximab zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg (Flare-Phänomen) mit der Gefahr einer kritischen Hyperviskosität kommen kann [22]. Bei hohen IgM-Werten (> 50 g/L) sollte deshalb vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM-Konzentration im Serum gesenkt werden. Auch sprechen die Patienten im positiven Sinne erst nach einem medianen Zeitraum von mehr als vier Monaten an. Daher werden für dieses Patientenkollektiv dringend alternative Therapien benötigt, die zu einem deutlich schnelleren Ansprechen führen und keinen Anstieg der IgM-Konzentration verursachen.

Als weitere Optionen für Monotherapien werden Chlorambucil oder Fludarabin genannt [14, 15]. In einem prospektiv randomisierten Vergleich bei zuvor unbehandelten Patienten konnte belegt werden, dass eine Fludarabin-haltige Therapie im Vergleich zu Chlorambucil überlegen ist: Bei einer medianen Nachbeobachtung von 36 Monaten sind sowohl das mediane PFS (36,3 vs. 27,1 Monate ($p = 0,012$)) und die Remissionsdauer (38,3 vs. 19,9 Monate ($p < 0,001$)) signifikant verlängert. Unter Fludarabin-Therapie traten aber signifikant mehr Grad 4 UE (22,7 vs. 12 %; $p = 0,013$) und mehr Grad 3/4 Neutropenien (36 vs. 17,8 %) als unter Chlorambucil auf, was mit einer erhöhten, Infekt bedingten, Sterblichkeit einhergeht (15 Patienten (31 %) vs. 4 Patienten (6 %); $p = 0,001$). Das mediane Überleben war nach einer medianen Nachbeobachtung von 36 Monaten im Fludarabin-Arm nicht erreicht und betrug im Chlorambucil-Arm 69,8 Monate (95 %-KI, 61,6; 79,8 Monate; $p = 0,014$). Neben der signifikanten Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben ist die Rate an sekundären soliden und hämatologischen Malignomen im Chlorambucil-Arm mit einer kumulativen 6-Jahres Inzidenz von 20,6 % versus 3,7 % im Fludarabin-Arm signifikant höher ($p = 0,001$) [23]. Chlorambucil ist somit in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit Fludarabin unterlegen. Aufgrund der hohen infektionsbedingten Mortalität ist Fludarabin aber nur eine Option für Patienten in gutem Allgemeinzustand. Fludarabin besitzt im Gegensatz zur Chlorambucil weder eine explizite Zulassung für die Behandlung des Morbus Waldenström noch für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen [24].

Eine Erhaltungstherapie außerhalb klinischer Studien wird beim Morbus Waldenström nicht empfohlen [3, 14].

Die Ergebnisse eines retrospektiven Chart Reviews zeigen für Deutschland in der Erstlinien-Therapie, dass 61 % der Patienten eine Chemo-Immuntherapie erhalten und 49 % entweder eine Monotherapie (9 %) oder eine Chemotherapie (30 %) [25]. Insgesamt erhalten lediglich 2 % der Patienten eine Rituximab-Monotherapie [26].

Therapie im Rezidiv

In der Regel erleiden die Patienten nach der Erstlinien-Therapie einen Rückfall. In der Rezidivtherapie werden in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten Chemo-Immuntherapien oder Monotherapien empfohlen [14, 16]. Klinische Daten zur Wirksamkeit einer Monotherapie mit Rituximab, Chlorambucil oder Fludarabin liegen zumeist nur für die Erstlinienbehandlung und nicht für die Folgetherapien vor. Gängige Kombinationstherapien für die Behandlung von rezidierten Patienten sind ebenfalls chemotherapeutische Substanzen in Kombination mit Rituximab (z. B. BR, FCR, R-CHOP etc.).

In den aktuellen NCCN-Guidelines vom Januar 2015 ist Ibrutinib als Option zur Behandlung von Rezidiven aufgenommen worden [27].

Bei jüngeren Patienten kann individuell eine Hochdosiskonsolidierung oder bei Hochrisikopatienten eine allogene Transplantation diskutiert werden [3, 28, 29].

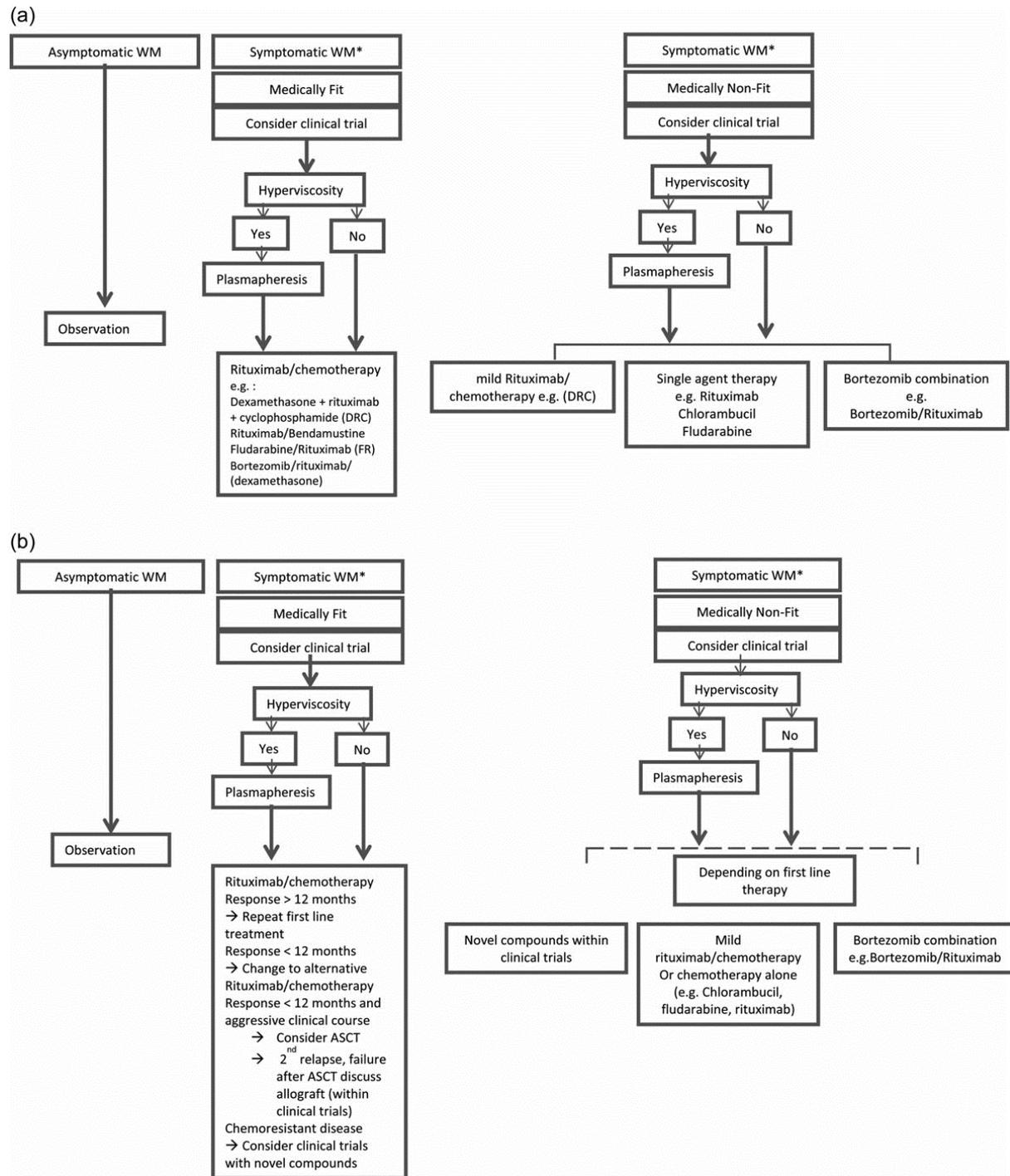


Abbildung 3-2: Therapieempfehlung nach ESMO-Guideline

In der Rezidiv Behandlung erhalten im ersten Rezidiv 81 % und im zweiten Rezidiv 50 % der Patienten eine Chemo-Immuntherapie. Der Anteil der mit einer Monotherapie behandelten Patienten beträgt im ersten Rezidiv 8 % und steigt auf 22 % im zweiten Rezidiv [25].

Therapeutischer Bedarf

Neben den explizit für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassenen Wirkstoffen Chlorambucil und Prednison/Prednisolon stehen zusätzlich nur Wirkstoffe mit einer allgemeinen Zulassung für das Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die im Rahmen ihrer Zulassung nicht explizit in der Indikation des Morbus Waldenström getestet worden sind. Damit ist die Anzahl zugelassener grundsätzlich Wirkstoffe limitiert.

Von den als Monotherapie in der Erstlinien-Behandlung eingesetzten Substanzen Chlorambucil, Fludarabin und Rituximab weist alleinig Chlorambucil eine Zulassung auf, ist aber im direkten Vergleich Fludarabin unterlegen.

Die in den DGHO-Leitlinien empfohlene Behandlung einer Monotherapie mit Rituximab ist in diesem Anwendungsgebiet nicht zugelassen und zudem mit einer Erhöhung der IgM-Werte assoziiert. Für Patienten in späteren Linien gibt es keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der eingesetzten Monotherapien.

Keine der derzeit verfügbaren Substanzen bietet eine zufriedenstellende Wirksamkeit oder verlängert das Überleben. Darüber treten bei Anwendung der genannten Substanzen patientenrelevante Nebenwirkungen, wie z. B. Myelosuppressionen und periphere Neuropathien auf. Das grundsätzliche Problem der verfügbaren Therapien, insbesondere der zytostatischen Therapieoptionen ist, dass sie mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter erschöpfen. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen. Oftmals wird deshalb keine Therapie verschrieben und der Patient nur einer Beobachtung unterzogen.

Darüber hinaus ist die Gabe von Chemotherapien mit einer langfristigen Entstehung von bösartigen Zweiterkrankungen assoziiert, was bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen ist [30, 31]. So betrug die kumulative 6-Jahresinzidenz an Zweitmalignomen für das zur Morbus Waldenström-Therapie zugelassene Chlorambucil insgesamt 20,6 % [23]. Die Vermeidung dieser therapieassoziierten Spätfolgen ist insbesondere vor dem Hintergrund des indolenten Verlaufs des Morbus Waldenström, charakterisiert durch 5-Jahresüberlebensraten mit 36 % in der Hochrisikogruppe und 87 % in der Niedrigrisikogruppe, klinisch von besonderer Relevanz. Dies wird durch Ergebnisse der Analysen der SEER-Datenbank bestätigt. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur Normalbevölkerung ein um 49 % erhöhtes Risiko für das Auftreten von Zweittumoren haben und darüber hinaus für die analysierten Zweitmalignome (Kolorektal-Karzinom, Melanom, NHL und das DLBCL) ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen als Kontrollpatienten mit denselben Malignomen. [32, 33]. Eine aktuelle Analyse von deutschen Krankenkassendaten zeigt ebenfalls eine sehr hohe Prävalenz von Zweittumoren. Dort wurden bei 62 % aller Patienten mit Morbus Waldenström weitere onkologische Diagnosen kodiert [34, 35].

Bei Patienten mit gutem oder eingeschränktem Allgemeinzustand soll nach Empfehlung der ESMO-Leitlinie die Behandlung im Rahmen klinischer Studien geprüft werden (Abbildung 3-2) [14]. Dies unterstreicht, dass die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung von Patienten mit Morbus Waldenström inadäquat sind.

Insgesamt ergibt sich der therapeutische Bedarf an weiteren Substanzen mit neuem Wirkmechanismus aus der begrenzten Anzahl explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente, durch die mangelnde Wirksamkeit der vorhandenen therapeutischen Optionen und durch die mit der Chemotherapie assoziierten Akut- und Langzeit-Toxizität.

Dieser Bedarf soll durch eine Therapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden.

Beitrag von Ibrutinib zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ibrutinib ist der erste für die Versorgung von Morbus Waldenström-Patienten verfügbare Vertreter der Inhibitoren der BTK. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die BTK verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien. Chemotherapien sind aufgrund ihrer unspezifischen Wirkung mit vielen Nebenwirkungen verbunden und Immuntherapien mit Antikörpern müssen intravenös oder subkutan appliziert werden.

Gerade für Patienten in Erstlinien-Therapie, die für eine Kombinationstherapie nicht geeignet sind, bietet Ibrutinib erstmals eine wirksame Therapieoption, die durch schnelles Ansprechen gekennzeichnet ist, ohne dabei die IgM-Konzentration zu erhöhen [36].

Für vorbehandelte Patienten zeigen die Daten der Ibrutinib-Therapie, dass der oben skizzierte therapeutische Bedarf durch hohe Ansprechraten und ein anhaltendes PFS bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil gedeckt wird [36].

Damit schließt Ibrutinib eine therapeutische Lücke für nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Epidemiologische Datengrundlage

Grundsätzlich ist die epidemiologische Datengrundlage für Morbus Waldenström als unzureichend anzusehen. Konkrete Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für den deutschen Versorgungsbereich existieren in der Literatur nicht, so dass auf andere Daten (nicht-deutschlandspezifische Angaben, andere Datenquellen, wie z. B. Krebsregister) zurückgegriffen werden muss. Da Morbus Waldenström über eine Kodierung nach ICD-10-Klassifikation verfügt (ICD-Code C88.0), ist eine Analyse von Krankenkassendaten zur Ableitung epidemiologischer Kennzahlen durchführbar. Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister zur Erfassung der Erkrankung besteht in Deutschland derzeit nicht. Eine Auswertung einzelner Krebsregister, die diese Erkrankung erfassen, kann hingegen vorgenommen werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage werden auch nicht-deutschlandspezifische Datenquellen ergänzend bzw. vergleichend herangezogen. Bestehende Limitationen der verwendeten Datenquellen werden nachfolgend dargelegt.

Eine allgemein anerkannte Datenquelle zur Ableitung epidemiologischer Kennzahlen stellt das Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) dar. In diesem werden Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen ausgewiesen, zu denen nach offizieller WHO-Klassifikation auch der Morbus Waldenström zählt. Explizite Daten für Morbus Waldenström werden hier allerdings nicht ausgewiesen [37]. Im Rahmen der Abfragefunktion zur Inzidenz bei NHL wird nur die ICD-Kodierung C88 aufgeführt „Bösartige immunproliferative Krankheiten“ und es werden keine näheren Angaben zur C88.0 „Morbus Waldenström“ gemacht, so dass diese Datenquelle nicht berücksichtigt wurde [37].

Einzig in dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland 2010“ wird im Abschnitt 3.28 „Seltene Lokalisationen und nicht-melanotischer Hautkrebs – Seltene bösartige Tumore“ explizit die Inzidenz für Morbus Waldenström dargelegt [38]. Hier wird allerdings neben der speziell für Morbus Waldenström festgelegten ICD-Kodierung C88.0 auch die Kodierung C96 (Sonstige und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes) erfasst, so dass aus den in dieser Tabelle dargestellten Angaben eine leichte Überschätzung resultieren kann. Der Vollständigkeit halber werden diese Daten nachfolgend für die Inzidenz präsentiert.

Prävalenz der Erkrankung

Da über eine Literaturrecherche keine Daten zur Prävalenz gefunden werden konnten und diese im Orphanet als „unbekannt“ angegeben wird, wurde zur Berechnung der Prävalenz die von Janssen-Cilag beauftragte Krankenkassendatenanalyse herangezogen [34]. Zum Vergleich wurde eine Analyse der aktuellsten SEER-Datenbank durchgeführt [39].

In der zugrunde gelegten Krankenkassendatenanalyse wurden Abrechnungsdaten von 1.771.217 gesetzlich krankenversicherten Personen aus dem Jahre 2012 ausgewertet. Zur Identifizierung von Morbus Waldenström-Patienten wurden sowohl Abrechnungsdaten (ICD-10 C88.0) des ambulanten als auch des stationären Bereichs herangezogen [35]. Die danach ermittelten Versicherten mussten darüber hinaus zwei weitere Kriterien erfüllen, um in das Patientenkollektiv einbezogen zu werden. Einerseits mussten sie für einen Zeitraum von mindestens acht Quartalen, der ihrer Erstdiagnose im Jahr 2012 voranging, ununterbrochen in der entsprechenden Krankenkasse versichert gewesen sein, um sicherzustellen, dass prävalente Patienten nicht als neudiagnostizierte, d. h. inzidente, Fälle erfasst werden. Andererseits mussten Informationen bezüglich ihres Alters und Geschlechts verfügbar sein. Für die Abgrenzung der identifizierten Patienten in inzidente und prävalente Fälle wurden die acht Quartale betrachtet, die der Erstdiagnose in 2012 vorangingen. Konnte in diesem Zeitraum für den entsprechenden Patienten eine C88.0 Diagnose festgestellt werden, wurde dieser Fall als prävalent, andernfalls als inzident definiert. Insgesamt ließen sich 108 Patienten mit der Diagnose Morbus Waldenström identifizieren. Davon konnten 86 Patienten (79,63 %) als prävalent und 22 Patienten (20,37 %) als inzident eingestuft werden. Auf die **Versichertenstichprobe bezogen ergab sich somit eine Prävalenzrate von 0,0061 %** und bezogen auf die **GKV-Population** im Analysejahr 2012 (n = 69.717.216 in 2012) **eine Prävalenz von 4.251 Patienten** mit Morbus Waldenström. Auf die **Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet** ergeben sich unter Berücksichtigung der geschätzten Bevölkerungszahl für das Jahr 2016 (n = 81.579.000) insgesamt **4.976 prävalente Patienten** [34].

Die Analyse der **SEER-Daten** zeigt eine **Prävalenz von 0,0026 %**. Die amerikanischen Daten weisen somit eine wesentlich geringere Prävalenz als die deutschen Kassendaten auf. Aufgrund der begrenzten Datenlage wurde diese Prävalenzrate aufgrund der mangelhaften Datenlage zum Vergleich mitberücksichtigt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz der Morbus Waldenström

Referenz	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström	Prävalenz
Krankenkassendatenanalyse, 2015 [34]	Versichertenstichprobe: 1.771.217, 2012 Deutschland	n = 108	0,0061 %
SEER Research Data, November 2013 [39]	1973 - 2011 USA	n = 759	0,0026 %

Inzidenz der Erkrankung

Zur Ermittlung der Inzidenz wurde auf verschiedene Krebsregister zurückgegriffen, die explizite Angaben zum Morbus Waldenström (ICD 10 C88.0) umfassen. Neben dem *Krebsregister Regensburg* wurden das *Hamburgische Krebsregister* sowie das *Krebsregister Nordrhein-Westfalen (NRW)* herangezogen [40-42].

Die Auswertung des *Krebsregisters Regensburg* wurde am 10.02.2015 vorgenommen. Dabei wurde die Diagnose ICD-10 C88.0 sowie der Tumorhistologie Code 9761/3 zugrunde gelegt. Der Auswertungszeitraum umfasst die Jahre 2002 bis 2014 und schließt dabei die Einwohner des Regierungsbezirks Oberpfalz ein. Nach Aussage des Krebsregisters Regensburg ist die Bevölkerungsdichte in dem betrachteten Zeitraum konstant geblieben. Die folgende Tabelle 3-6 weist u. a. die Anzahl und den Anteil der Neuerkrankungen für die Jahre 2002 bis 2014 aus, auf deren Basis und unter Berücksichtigung der oberpfälzischen Bevölkerungszahl die Inzidenzrate hergeleitet worden ist.

Unter Beachtung dieser Kennzahlen wird die rohe Inzidenzrate mit 0,55 pro 100.000 Personen angegeben. Diese Angabe lässt sich auch mit einer weiteren europäischen Studie bestätigen [42, 43].

Tabelle 3-6: Beschreibung Krebsregister Regensburg

Krebsregister Regensburg			
Region:	Regierungsbezirk Oberpfalz		
Lokalisation(en):	Makroglobulinämie Waldenström (ICD-10 C88.0), Tumorhistologieschlüssel 9761/3		
Altersgruppe(n):	von 0 bis 85+		
Geschlecht:	beide Geschlechter		
Erkrankungsjahr(e):	2002 - 2014 (13 Jahre)		
Population	1.081.536 (Stand 31.12.2011)		
Indikator:	Fallzahlen, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen		
Stand der Datenbank:	10.02.2015		
Altersgruppe	Fallzahl (2002 – 2014)		
	männlich	weiblich	zusammen
0 - 4	0	0	0
5 - 9	0	0	0
10 - 14	0	0	0
15 - 19	0	0	0
20 - 24	0	0	0
25 - 29	0	0	0
30 - 34	0	0	0
35 - 39	0	0	0
40 - 44	0	1	1

Krebsregister Regensburg			
45 - 49	2	3	5
50 - 54	3	4	7
55 - 59	3	1	4
60 - 64	5	2	7
65 - 69	7	6	13
70 - 74	12	6	18
75 - 79	5	3	8
80 - 84	1	4	5
85+	1	2	3
0 - 85+	39	32	71
Anzahl und Anteil der Patienten mit Morbus Waldenström nach Diagnosejahr			
Diagnosejahr	Anzahl der Patienten mit Morbus Waldenström		
2002	8		
2003	2		
2004	7		
2005	5		
2006	6		
2007	2		
2008	4		
2009	6		
2010	6		
2011	7		
2012	8		
2013	4		
2014	6		
Gesamtsumme	71		
Durchschnittliche Inzidenzrate: 0,55/100.000 ((71)/13 (Jahre)/10 (1.000.000 Population/100.000 Standard-population))			
Quelle: [42]			

In den Krebsregistern NRW und Hamburg wurde ebenfalls die Diagnose ICD-10 C88.0 als Auswertungsgrundlage herangezogen [40, 41]. Die Auswertung wurde für beide Geschlechter ohne Einschränkungen in Bezug auf das Alter durchgeführt. Als Indikator gelten die ermittelten Fallzahlen, die nach den Altersgruppen aufgeschlüsselt worden sind. Der Auswertungszeitraum für das Krebsregister NRW umfasst die Jahre 2010 bis 2012. Im Krebsregister Hamburg wurde der Zeitraum 2000 bis 2011 berücksichtigt. Die Inzidenzrate wurde hier ebenfalls unter Berücksichtigung der Neuerkrankungen sowie der Bevölkerungspopulation abgeleitet.

Im Krebsregister Hamburg beträgt die Rate inzidenter Patienten 0,39/100.000. Das Krebsregister NRW weist diese mit 0,51/100.000 aus. Die nachfolgenden Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 vermitteln eine detaillierte Übersicht.

Tabelle 3-7: Beschreibung Krebsregister NRW

Krebsregister NRW			
Region:	Nordrhein-Westfalen		
Lokalisation(en):	Makroglobulinämie Waldenström (ICD-10 C88.0)		
Altersgruppe(n):	von 0 - 85+		
Geschlecht:	beide Geschlechter		
Erkrankungsjahr(e):	2010 - 2012 (3 Jahre)		
Population	18.000.000		
Indikator:	Fallzahlen, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen		
Stand der Datenbank:	30.06.2014		
Altersgruppe	Fallzahl (2010 – 2012)		
	männlich	weiblich	zusammen
0 - 4	-	-	-
5 - 9	-	-	-
10 - 14	-	-	-
15 - 19	-	-	-
20 - 24	-	-	-
25 - 29	-	-	-
30 - 34	-	-	-
35 - 39	1	-	1
40 - 44	1	2	3
45 - 49	7	4	11
50 - 54	5	9	14
55 - 59	15	9	24
60 - 64	14	8	22
65 - 69	17	12	29
70 - 74	35	23	58
75 - 79	34	26	60
80 - 84	16	7	23
85+	12	17	29
0 - 85+	157	117	274
Durchschnittliche Inzidenzrate: 0,51/100.000			
Quelle: [41]			

Tabelle 3-8: Beschreibung Krebsregister Hamburg

Krebsregister Hamburg			
Region:	Hamburg		
Lokalisation(en):	Makroglobulinämie Waldenström (ICD-10 C88.0)		
Altersgruppe(n):	von 0 -85+		
Geschlecht:	beide Geschlechter		
Erkrankungsjahr(e):	2000 - 2011 (aggregiert 10 Jahre)		
Population	1.700.000		
Indikator:	Fallzahlen, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen		
Stand der Datenbank:	01/2014		
Altersgruppe	Fallzahl (2000 - 2011)		
	männlich	weiblich	zusammen
0 - 4	0	0	0
5 - 9	0	0	0
10 - 14	0	0	0
15 - 19	0	0	0
20 - 24	0	0	0
25 - 29	0	0	0
30 - 34	0	0	0
35 - 39	0	0	0
40 - 44	3	0	3
45 - 49	2	1	3
50 - 54	1	1	2
55 - 59	1	1	2
60 - 64	7	4	11
65 - 69	4	5	9
70 - 74	5	5	10
75 - 79	4	5	9
80 - 84	5	5	10
85+	5	2	7
0 - 85+	37	29	66
Durchschnittliche Inzidenzrate: 0,39/100.000 (66 (Gesamtsumme) / 10 (Jahre) / 1,7 (1.700.000 / 100.000))			
Quelle: [40]			

Vom **RKI** werden die in Tabelle 3-9 dargestellten Daten zur Neuerkrankung ausgewiesen. Unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahl für das Jahr 2010 ($n = 81.751,600$) ergibt sich damit eine **Inzidenzrate** von **0,38/100.000 Personen** [44]. Damit liegt diese in einer ähnlichen Größenordnung wie die von den Krebsregistern ausgewiesenen Inzidenzraten.

Tabelle 3-9: Inzidenz für Morbus Waldenström laut RKI für das Jahr 2010 [38]

Lokalisation, ICD	Neuerkrankungen Männer	Neuerkrankungen Frauen
Makroglobulinämie Waldenström C88, C96	170	140

Darüber hinaus wurden auch die Daten der von Janssen-Cilag beauftragten **Krankenkassendatenanalyse** zur Ableitung der Inzidenz herangezogen [34]. Insgesamt ließen sich 108 Patienten mit der Diagnose Morbus Waldenström identifizieren. Davon konnten 86 Patienten (79,63 %) als prävalent und 22 Patienten (20,37 %) als inzident für ihre Diagnose eingestuft werden. Damit ergibt sich eine rohe **Inzidenzrate von 1,24/100.000 Personen**. Die im Vergleich mit den Registerdaten höhere Inzidenz kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Unsicherheit aufgrund der ausgewerteten geringen Fallzahlen relativ hoch ist und/oder dass bei den Registern nicht alle im Gesundheitssystem aufgetretenen Fällen auch registriert wurden. Eine weitere Möglichkeit der Überschätzung kann daraus resultieren, dass hier ein Patient als inzident gewertet wurde, wenn dieser in den Jahren 2010, 2011 keine Diagnose hatte und im Jahr 2012 erstmals eine Diagnose kodiert wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil dieser Patienten vor den Jahren 2010, 2011 bereits eine Diagnose hatte und sie deshalb in den prävalenten Pool gehören.

Aufgrund der mangelhaften Datenlage wurde ergänzend - auch wenn diese keine deutschlandspezifischen Daten umfasst - auf Angaben des **Orphanet** zurückgegriffen. Von diesem wird die Inzidenz mit 1/260.000 Personen/Jahr angegeben, was **0,3846/100.000 Personen** entspricht [45].

Die eingeschlossenen Quellen zur Inzidenz des Morbus Waldenström sind in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zusammenfassend aufgeführt.

Tabelle 3-10: Jährliche Inzidenzrate des Morbus Waldenström pro 100.000 Personen

Referenz/Land	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström (n)	Ergebnisse rohe Inzidenzrate pro 100.000 ^a
Deutsche Quellen			
Krankenkassendatenanalyse [34]	Versichertenstichprobe	Patienten mit Diagnose: n = 108, Neuerkrankte: n = 22	1,24
RKI [38]	Krebs in Deutschland, 2009/2010	n = 310	0,38
Deutsche Krebsregister mit Zahlen zu C88.0			
Tumorzentrum Regensburg, 2015 [42]	2002 - 2014 (Population: 1 Mio.)	n = 71	0,55
Hamburgisches Krebsregister, 2015 [40]	2000 - 2011 (Population: 1,7 Mio.)	n = 66	0,39

Referenz/Land	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström (n)	Ergebnisse rohe Inzidenzrate pro 100.000 ^a
Krebsregister Nordrhein Westfalen (NRW), 2014 [41]	2010 - 2012 (Population: 18 Mio.)	n = 274	0,51
Mittlere rohe Inzidenzrate (gewichtetes Mittel aus allen drei Krebsregistern)			0,50
Europäische und amerikanische Quellen zum Vergleich			
ORPHANET, 2012 [45]	-	-	0,38 (1 pro 260.000)
Phekoo et al., 2008 UK [43]	Hämatologisches Register Süd Themse, (South Thames Haematology Register) 1999 - 2001	n = 152	0,55 (ESR)
Wang et al., 2012 [46]	SEER 9 Register, 1988 - 2007	n = 1.835	0,38 (ASR US)
a: jeweils jährliche Inzidenzrate; ESR: altersstandardisiert nach Europa Standard Bevölkerung; ASR US: altersstandardisiert nach US-Bevölkerung; GKV: Gesetzliche Krankenkassen Versicherung; SEER: <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>			

Es wird ersichtlich, dass die Inzidenzraten zwischen den unterschiedlichen Quellen variieren. Nach den ermittelten Werten lässt sich aus den deutschlandspezifischen Angaben eine Spanne von 0,38 - 1,24 pro 100.000 Personen bilden. Setzt man die mittlere rohe Inzidenzrate der deutschen Krebsregister an, so lässt sich eine Spanne von 0,39 - 0,55 pro 100.000 Personen herleiten. Damit liegt die Inzidenzrate in Deutschland über den europäischen und US-amerikanischen Angaben (0,38 - 0,55, Tabelle 3-10).

Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankung

Der Morbus Waldenström variiert nach Alter und Geschlecht. Die Mehrheit der Morbus Waldenström Patienten ist mindestens 65 Jahre alt (Krebsregister: 79,8 %, Krankenkassendatenanalyse: 76,8 %). Grundsätzlich sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Krebsregister: 59,5 %, Krankenkassendatenanalyse: 56,5 %). Das mittlere Diagnosealter des Morbus Waldenström liegt bei 67,8 Jahren (Median 69,6) [42]. Die europäische Leitlinie gibt das mediane Alter bei Diagnosestellung mit 63 bis 68 Jahren an [14]. Damit handelt es sich beim Morbus Waldenström um eine Erkrankung der älteren Bevölkerung. Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-11, Tabelle 3-12) vermitteln einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit Morbus Waldenström.

Tabelle 3-11: Altersverteilung in deutschen Krebsregistern bei Patienten mit Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0)

Referenzen	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström (n)	Altersverteilung (%)
Tumorzentrum Regensburg, 2015 [42]	2002 – 2014 (Population: 1 Mio.)	n = 71	Alter < 65: 33,8 % Alter ≥ 65: 66,2 %
Hamburgisches Krebsregister, 2015 [40]	2001 – 2011 (Population: 1,7 Mio.)	n = 66	Alter < 65: 31,8 % Alter ≥ 65: 68,2 %
Krebsregister Nordrhein Westfalen (NRW), 2014 [41]	2010 – 2012 (Population: 18 Mio.)	n = 274	Alter < 65: 27,4 % Alter ≥ 65: 72,6 %
Mittlere Altersverteilung (gewichtet)			Alter < 65: 28,0 % Alter ≥ 65: 72,0 %

Tabelle 3-12: Geschlechtsverteilung in deutschen Krebsregistern bei Patienten mit Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0)

Referenzen	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström (n)	Geschlechtsverteilung (%)
Tumorzentrum Regensburg, 2015 [42]	2002 – 2014 (Population: 1 Mio.)	n = 71	Männlich: 54,9 % Weiblich: 45,1 %
Hamburgisches Krebsregister, 2015 [40]	2001 – 2011 (Population: 1,7 Mio.)	n = 66	Männlich: 56,1 % Weiblich: 43,9 %
Krebsregister Nordrhein Westfalen (NRW), 2014 [41]	2010 – 2012 (Population: 18 Mio.)	n = 274	Männlich: 57,0 % Weiblich: 43,0 %
Mittlere Geschlechtsverteilung (gewichtet)			Männlich: 56,8 % Weiblich: 43,2 %

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

Für die Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung werden die in Tabelle 3-5 dargestellten Prävalenzen sowie die in Tabelle 3-10 dargelegten Inzidenzraten als Berechnungsgrundlage herangezogen. Unter Berücksichtigung der *13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung* des Statistischen Bundesamtes ergeben sich damit die unten aufgeführten Veränderungen.

Prognostische Entwicklung der Prävalenz

Die Prävalenz des Morbus Waldenström wurde für die Jahre 2015 bis 2020 mit einem Minimum von 0,0026 % (basierend auf der Prävalenz aus der SEER-Datenbank, 2015) und mit einem Maximum von 0,0061 % (basierend auf der Krankenkassendatenanalyse) angegeben. Die Annahmen und Rechenwege für diese Schätzungen sind in vorherigen Abschnitten erläutert worden. Anhand der ermittelten Zahlen ist eine nur geringfügige Abnahme ersichtlich. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich die Prävalenz in den nächsten fünf Jahren nicht wesentlich ändern wird. Allerdings könnte die Prävalenz insgesamt zunehmen, wenn mit verbesserten neuen Therapien ein längeres Überleben erreicht werden kann.

Tabelle 3-13: Prognose der Prävalenzentwicklung des Morbus Waldenström auf Basis der dargelegten Prävalenzangaben

Jahr	Bevölkerung (in 1.000)	Prognose der Prävalenz		Mittelwert Prävalenz
		Prävalenzrate: 0,0061 % (Krankenkassen-datenanalyse)	Prävalenzrate: 0,0026 % (SEER-Datenbank)	
2015 ^a	81.292	4.959	2.114	3.537
2016 ^b	81.579	4.976	2.121	3.549
2017 ^b	81.757	4.987	2.126	3.557
2018 ^b	81.879	4.995	2.129	3.562
2019 ^b	81.945	4.999	2.130	3.565
2020 ^b	81.953	4.999	2.130	3.565

Quelle: [34, 39, 47]
a: [48]
b: [49]

Prognostische Entwicklung der Inzidenz

Die Inzidenz wurde auf Basis der in Tabelle 3-10 aufgeführten Inzidenzraten geschätzt.

Tabelle 3-14: Prognose der Inzidenzentwicklung auf Basis der dargelegten Inzidenzraten

Jahr	Bevölkerung (in 1.000)	Neuerkrankungsrate (Inzidenz) (0,38 pro 100.000 Bevölkerung) ^a	Neuerkrankungsrate (Inzidenz) (0,50 pro 100.000 Bevölkerung) ^b	Neuerkrankungsrate (Inzidenz) (0,55 pro 100.000 Bevölkerung) ^c	Neuerkrankungsrate (Inzidenz) (1,24 pro 100.000 Bevölkerung) ^d
2015 ^e	81.292	309	406	447	1.008
2016 ^f	81.579	310	408	449	1.012
2017 ^f	81.757	311	409	450	1.014
2018 ^f	81.879	311	409	450	1.015
2019 ^f	81.945	311	410	451	1.016
2020 ^f	81.953	311	410	451	1.016

a: Orphanet, 2012; SEER-Datenbank, 2012, RKI, 2010
b: Mittlere Rate aus deutschen Krebsregistern
c: Phekoo et al., 2008
d: Inzidenzrate aus Krankenkassendatenanalyse
e: DESTATIS-Zensus [48]
f: DESTATIS-Bevölkerungsvorausberechnung [49]
Quelle: [43, 45-47]

Anhand der ermittelten Zahlen wird zum Ausdruck gebracht, dass sich die Inzidenz in den nächsten Jahren nicht signifikant verändern wird. Aufgrund der unterschiedlichen Inzidenzraten lässt sich eine Spanne von 309 - 1.008 für das Jahr 2015 und eine Spanne von 311 - 1.016 inzidenten Fällen für das Jahr 2020 bilden.

Da sowohl die Angaben aus Krebsregistern als auch die durchgeführte Krankenkassendatenanalyse die GKV-Versichertenpopulation nicht repräsentativ abbilden und deren Ergebnisse damit nur als orientierende Größe dienen, müssen die ermittelten Angaben als mit einer gewissen Unsicherheit behaftet angesehen werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	818 (489 - 1.147)	711 (425 - 998)
- Therapie-unerfahrene Patienten, nicht geeignet für Chemo-Immuntherapie	33 (20 - 46)	29 (17 - 40)
- Vorbehandelte Patienten	785 (469 - 1.101)	683 (408 - 958)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Versicherten und deutschen Gesamtbevölkerung ist in der nachfolgenden Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015

	2015
Gesamtbevölkerung in Deutschland [48]	81.292.400
GKV-Versicherte insgesamt [50]	70.701.754
Anteil GKV Versicherter (%)	86,97 %

Da die aktuellste Angabe zum Anteil GKV-Versicherter aus dem Jahr 2015 stammt, wurde dieses Jahr als Berechnungsgrundlage angeführt [51]. Unter Berücksichtigung dieser Versichertengröße (86,97 %) und der geschätzten Bevölkerungszahl für das Jahr 2016 (n = 81.579.000) wird die Anzahl der GKV-Population in der Zielpopulation hergeleitet.

Erläuterung zur Herleitung der Zielpopulation bzw. der relevanten GKV-Population:

Tabelle 3-17: Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2016

Variable/ Population	Mittelwert (absolut)	Minimum bis Maximum	Anteil/Kommentar/ Referenz
1. Prävalenz	3.549	2.121 - 4.976	Minimum: SEER-Datenbank (Prävalenzrate: 0,0026 %), Maximum: Krankenkassendatenanalyse (Prävalenzrate: 0,0061 %)
2. Patienten mit Chemotherapiestart Anteil (9,3 %) von 1	330	197 - 462	In der KK-Analyse hatten innerhalb eines Jahres (2012) 10 von 108 (9,3 %) aller Patienten mit Morbus Waldenström Diagnose eine Chemotherapie begonnen.
3. Patienten mit Erstlinien-Therapiestart Anteil (60 %) von 2	198	118 - 277	In der KK-Analyse haben 9,3 % (10 Patienten von 108) innerhalb eines Jahres (2012) eine Chemotherapie begonnen. Davon haben 3 inzidente und 3 prävalente Patienten eine Erstlinien-Therapie begonnen, was insgesamt 6 von 10 therapierten Patienten entspricht (60 %).
4. Patienten mit Monotherapie in Erstlinie Anteil (16,7 %) von 3	33	20 - 46	Von den 6 Patienten in Erstlinien-Therapie hat 1 Patient eine Monotherapie erhalten (16,7 %).
5. Patienten mit Folgelinientherapien (refraktäre/rezidierte Patienten) Anteil (40 %) von 2	132	79 - 185	In der KK-Analyse hatten innerhalb eines Jahres (2012) 10 von 108 (9,3 %) eine Chemotherapie erhalten. Davon waren 6 Patienten in Erstlinien-Therapie, die restlichen 4 Patienten erhielten demnach eine Folgetherapie (refraktäre Patienten/Patienten mit Rezidiv). Dies entspricht 40 %.
6. Patienten mit Chemotherapie Anteil (18,4 %) von 1	653	390 - 916	In der KK-Analyse hatten innerhalb von zwei Jahren (2010-2011) vor dem Indexjahr (2012) 20 von 108 (18,4 %) aller Patienten mit Morbus Waldenström-Diagnose eine Chemotherapie.
7. Zielpopulation – Gesamt (Erst- und Folgelinien) Addition von 3, 5 und 6	983	587 - 1.378	

Variable/ Population	Mittelwert (absolut)	Minimum bis Maximum	Anteil/Kommentar/ Referenz
8. Zielpopulation – Gesamt (Erstlinie (nicht geeignet für Chemo-Immun-therapie) und Folgelinien) Addition von 4, 5 und 6	818	489 – 1.147	
9. davon: GKV (86,97 %) - GKV- Zielpopulation	711	425 - 998	Der Anteil der GKV-Population betrug für 2015 86,97 %. Dieser Anteil wurde auch für 2016 angenommen [51].

Zur Bestimmung der Prävalenz wurden die Angaben der Krankenkassendatenanalyse sowie der SEER-Datenbank zugrunde gelegt. Die dadurch ermittelte Prävalenz liegt bei 0,0061 % (Krankenkassendatenanalyse) und 0,0026 % (SEER-Datenbank) [34, 39]. Damit lässt sich eine **prävalente Spanne von 2.121 - 4.976** Patienten und ein **Mittelwert in Höhe von 3.549 Patienten** ableiten.

Anhand der durchgeführten Krankenkassendatenanalyse wurden die Patienten identifiziert, die im Indexjahr 2012 eine Therapie begonnen haben. Insgesamt haben 9,3 % aller Morbus Waldenström-Patienten (10 von 108 Patienten) eine Therapie begonnen. Dieser Anteil ergibt auf die ermittelte Prävalenz in Höhe von 3.549 Patienten eine relevante Patientenpopulation von 330 Patienten. Von den insgesamt im Jahr 2012 behandlungsbedürftig gewordenen zehn Patienten haben sechs Patienten eine Erstlinien-Therapie begonnen. Damit beträgt der Anteil an Erstlinienpatienten 60 %. Von diesen Patienten in Erstlinien-Therapie wurden drei als inzident und drei als prävalent für die Diagnose eingestuft. Bezieht man den Anteil von 60 % auf die im vorherigen Schritt neu ermittelte Prävalenz (330), ergibt sich eine Anzahl von **198 Patienten mit begonnener Erstlinien-Therapie**. Die restlichen vier Patienten (40 %) haben somit eine Folgetherapie begonnen und können damit als rezidiert bzw. refraktär eingestuft werden. Insgesamt ergeben sich damit für die **Folgetherapie 132 rezidierte/refraktäre Patienten**. In den beiden Jahren 2010 und 2011 vor dem Indexjahr 2012 hatten zusätzlich 20 der 108 Patienten eine Therapie erhalten, was bezogen auf die Prävalenz von 3.549 eine relevante Population von 653 Patienten entspricht. Diese Patienten werden, um einer Unterschätzung durch Berücksichtigung des reinen Marktanteils der Chemotherapien entgegen zu wirken, bei der Größe der Zielpopulation als potenziell geeignete Patienten mit bei der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Für die Erstlinienbehandlung mit Ibrutinib kommen laut Label jedoch nur Patienten in Betracht, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Laut Leitlinie der DGHO sollten Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und/oder ECOG ≥ 3 nicht mit einer Kombinationstherapie behandelt werden, sondern sich einer Monotherapie mit Rituximab unterziehen. Laut Krankenkassendatenanalyse liegt der Anteil an Erstlinien-Patienten unter Monotherapie bei 16,7 % (einer von sechs Patienten).

Rechnet man diesen Anteil auf die hier im vorherigen Schritt ermittelten 198 Patienten in der Erstlinie an, resultiert ein Mittelwert von **33 Patienten, die in der Erstlinien-Therapie nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen**.

Rechnet man den Anteil an Patienten in Erstlinien-Therapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Betracht kommen (33), mit dem Anteil der Patienten in Folgelinien (653 + 132 = 785) zusammen, so ergibt sich eine **Zielpopulation in Höhe von 818 Patienten**.

Unter Berücksichtigung des Anteils der **GKV-Population** (86,97 % der Gesamtbevölkerung) resultiert damit eine **Zielpopulation in Höhe von 711 Patienten**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung beträchtlich	711 (425 - 998)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Abschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die durch eine Behandlung mit Ibrutinib einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen erreichen, beruht auf den in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen und auf dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung.

Bei der Zielpopulation von Ibrutinib handelt es sich um erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder um Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Kombinationschemotherapie nicht geeignet ist.

Das Ausmaß des Zusatznutzens gilt für die gesamte Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Systematic Reviews durchgeführt.

Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening auf ihre Relevanz hin geprüft. Alle Abstracts, die nicht als geeignet erschienen, wurden ausgeschlossen. Alle Publikationen, deren Abstracts bei Sichtung als relevant erschienen, wurden im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des Morbus Waldenström in Deutschland gesichtet. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Morbus Waldenström bewertet.

Aufgrund der mangelhaften Datenlage wurde auch auf Analysen deutscher Krebsregister sowie einer Krankenkassendatenanalyse zurückgegriffen. Es wurden nur Krebsregister eingeschlossen, die explizit Angaben zu Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0) umfassen.

- Tumorzentrum Regensburg: <http://www.tumorzentrum-regensburg.de>
- Hamburgisches Krebsregister: <http://www.hamburg.de/krebsregister>
- Krebsregister Nordrhein Westfalen: <http://www.krebsregister.nrw.de>

Darüber hinaus wurde eine Analyse in der amerikanischen SEER-Datenbank (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; <http://seer.cancer.gov/>) durchgeführt sowie auf die europäische Datenquelle Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=33226) zugegriffen.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Daten des Gesundheitswesens 2015“ des Bundesministeriums für Gesundheit konsultiert [50]. Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen [47-49].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L., Pileri S., Stein H. & Jaffe E. S. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117(19): 5019-5032.
2. Harris N. L., Jaffe E. S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H. K., Vardiman J., Lister T. A. & Bloomfield C. D. 1999. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17(12): 3835-3849.
3. Buske C., Dreyling M., Herold M. & Rummel M. J. 2010. Morbus Waldenström: Leitlinie. *Onkopedia Leitlinien*.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/html/index.html>
4. Kristinsson S. Y., Bjorkholm M., Goldin L. R., McMaster M. L., Turesson I. & Landgren O. 2008. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 112(8): 3052-3056.
5. Bianchi G., Sacco A., Kumar S., Rossi G., Ghobrial I. & Roccaro A. 2013. Candidate genes of Waldenstrom's macroglobulinemia: current evidence and research. *Appl Clin Genet* 6: 33-42.
6. Poulain S., Roumier C., Decambron A., Renneville A., Herbaux C., Bertrand E., Tricot S., Daudignon A., Galiegue-Zouitina S., Soenen V., Theisen O., Gardel N., Nibourel O., Roche-Lestienne C., Quesnel B., Duthilleul P., Preudhomme C. & Leleu X. 2013. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 121(22): 4504-4511.
7. Treon S. P., Xu L., Yang G., Zhou Y., Liu X., Cao Y., Sheehy P., Manning R. J., Patterson C. J., Tripsas C., Arcaini L., Pinkus G. S., Rodig S. J., Sohani A. R., Harris N. L., Laramie J. M., Skifter D. A., Lincoln S. E. & Hunter Z. R. 2012. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *The New England journal of medicine* 367(9): 826-833.
8. Yang G., Zhou Y., Liu X., Xu L., Cao Y., Manning R. J., Patterson C. J., Buhrlage S. J., Gray N., Tai Y. T., Anderson K. C., Hunter Z. R. & Treon S. P. 2013. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 122(7): 1222-1232.

9. Hunter Z. R., Xu L., Yang G., Zhou Y., Liu X., Cao Y., Manning R. J., Tripsas C., Patterson C. J., Sheehy P. & Treon S. P. 2014. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 123(11): 1637-1646.
10. Gertz M. A., Merlini G. & Treon S. P. 2004. Amyloidosis and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 257-282.
11. Wells R. 1970. Syndromes of hyperviscosity. *The New England journal of medicine* 283(4): 183-186.
12. Berger D.P., Engelhardt R. & Mertelsmann R. 2010. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). *Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie*. Engelhardt, M.&Henß, H. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed Medizin. 4: 635-639.
13. Morel P., Duhamel A., Gobbi P., Dimopoulos M. A., Dhodapkar M. V., McCoy J., Crowley J., Ocio E. M., Garcia-Sanz R., Treon S. P., Leblond V., Kyle R. A., Barlogie B. & Merlini G. 2009. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 113(18): 4163-4170.
14. Buske C., Leblond V., Dimopoulos M., Kimby E., Jager U., Dreyling M. & Group Esmo Guidelines Working. 2013. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 Suppl 6: vi155-159.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2010. Leitlinie Morbus Waldenström. Zugriff 21.12.2015. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/html/index.html>
16. Dimopoulos M. A., Kastritis E., Owen R. G., Kyle R. A., Landgren O., Morra E., Leleu X., Garcia-Sanz R., Munshi N., Anderson K. C., Terpos E., Ghobrial I. M., Morel P., Maloney D., Rummel M., Leblond V., Advani R. H., Gertz M. A., Kyriakou C., Thomas S. K., Barlogie B., Gregory S. A., Kimby E., Merlini G. & Treon S. P. 2014. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 124(9): 1404-1411.
17. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednisolon acis®.
18. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednison acis®.
19. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
20. Rajshekhar Chakraborty Stephen A Ansell, Prashant Kapoor & Morie A Gertz MD MACP,. 2015. Phase II clinical trials for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 3(5): 537-547.

21. Rummel M. J., Niederle N., Maschmeyer G., Banat G. A., von Grunhagen U., Losem C., Kofahl-Krause D., Heil G., Welslau M., Balser C., Kaiser U., Weidmann E., Durk H., Ballo H., Stauch M., Roller F., Barth J., Hoelzer D., Hinke A., Brugger W. & Study group indolent Lymphomas. 2013. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381(9873): 1203-1210.
22. Dimopoulos M. A., Zervas C., Zomas A., Kiamouris C., Viniou N. A., Grigoraki V., Karkantaris C., Mitsouli C., Gika D., Christakis J. & Anagnostopoulos N. 2002. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(9): 2327-2333.
23. Leblond V., Johnson S., Chevret S., Copplesstone A., Rule S., Tournilhac O., Seymour J. F., Patmore R. D., Wright D., Morel P., Dilhuydy M. S., Willoughby S., Dartigeas C., Malphettes M., Royer B., Ewings M., Pratt G., Lejeune J., Nguyen-Khac F., Choquet S. & Owen R. G. 2013. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(3): 301-307.
24. Pharmachemie B.V. 2015. Fachinformation Fludarabinmedac.
25. C. Buske & et al. 2015. Abstract: Generation of a Large Observational Pan-European Data Platform for Treatment and Outcome Patterns in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. ASH Annual Meeting and Exposition. Orlando, FL, USA.
26. C. Buske & et al. 2015. Poster: Generation of a Large Observational Pan-European Data Platform for Treatment and Outcome Patterns in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. ASH Annual Meeting and Exposition. Orlando, FL, USA.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015. Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).
28. Kyriakou C., Canals C., Cornelissen J. J., Socie G., Willemze R., Ifrah N., Greinix H. T., Blaise D., Deconinck E., Ferrant A., Schattenberg A., Harousseau J. L., Sureda A. & Schmitz N. 2010. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(33): 4926-4934.
29. Kyriakou C., Canals C., Sibon D., Cahn J. Y., Kazmi M., Arcese W., Kolbe K., Gorin N. C., Thomson K., Milpied N., Niederwieser D., Indrak K., Corradini P., Sureda A. & Schmitz N. 2010. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(13): 2227-2232.

30. Ricci F., Tedeschi A., Montillo M. & Morra E. 2011. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 3(1): e2011031.
31. Zhou Y., Tang G., Medeiros L. J., McDonnell T. J., Keating M. J., Wierda W. G. & Wang S. A. 2012. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 25(2): 237-245.
32. Castillo J. J., Olszewski A. J., Adam J., Hunter Z. R., Kanan S., Meid K. & Treon S. P. 2015. Incidence of Secondary Malignancies Among Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia: An Analysis of the SEER Database. *Cancer*: p2230-2236.
33. Castillo J. J., Olszewski A. J., Kanan S., Meid K., Hunter Z. R. & Treon S. P. 2015. Survival outcomes of secondary cancers in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *Am J Hematol* 90(8): 696-701.
34. Garal-Pantaler E. & Pisch F. 2015. Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV, Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, Universität Duisburg-Essen.
35. Leisten M. K. & Tomeczkowski J. 2015. Sickness Funds Data Analyses on Prevalence & Incidence and Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) in Germany. Submitted. Value in Health. Zugriff 11/2015. 18(7):A661. https://www.researchgate.net/publication/284009162_Sickness_Funds_Data_Analyses_on_Prevalence_Incidence_And_Treatment_of_Waldenstrom%27s_Macroglobulinemia_Wm_In_Germany
36. Treon S. P., Tripsas C. K., Meid K., Warren D., Varma G., Green R., Argyropoulos K. V., Yang G., Cao Y., Xu L., Patterson C. J., Rodig S., Zehnder J. L., Aster J. C., Harris N. L., Kanan S., Ghobrial I., Castillo J. J., Laubach J. P., Hunter Z. R., Salman Z., Li J., Cheng M., Clow F., Graef T., Palomba M. L. & Advani R. H. 2015. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *The New England journal of medicine* 372(15): 1430-1440.
37. Robert Koch Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten 2015. Datenbankabfrage - Startseite. Zugriff 11.12.2015. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
38. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010.
39. Castillo J. J., Olszewski A. J., Cronin A. M., Hunter Z. R. & Treon S. P. 2014. Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 123(25): 3999-4000.

40. Krebsregister Hamburg. 2014. Häufigkeit der Makroglobulinämie Waldenström (ICD-10 C88.0) nach Alter und Geschlecht für den Zeitraum 2000 – 2011.
41. Krebsregister Nordrhein-Westfalen. 2014. Häufigkeit der Makroglobulinämie Waldenström (ICD-10 C88.0) nach Alter und Geschlecht für den Zeitraum 2010 – 2012.
42. Krebsregister Regensburg. 2015. Häufigkeit der Makroglobulinämie Waldenström (ICD-10 C88.0, Tumorphistologie Code 9761/3) nach Alter und Geschlecht für den Zeitraum 2002 – 2014.
43. Phekoo K. J., Jack R. H., Davies E., Moller H., Schey S. A. & South Thames Haematology Specialist Committee. 2008. The incidence and survival of Waldenstrom's Macroglobulinaemia in South East England. *Leukemia research* 32(1): 55-59.
44. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen; Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit am 31.12. Zugriff 11.12.2015.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>
45. Orphanet September 2012. Makroglobulinämie Waldenström. Zugriff 05.01.2016.
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=33226#
46. Wang H., Chen Y., Li F., Delasalle K., Wang J., Alexanian R., Kwak L., Rustveld L., Du X. L. & Wang M. 2012. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 118(15): 3793-3800.
47. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.
48. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus. Zugriff 22.12.2015.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html
49. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. 2015. GENESIS-Online Datenbank - Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung Ergebnis 12421-0001.
50. Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Daten des Gesundheitswesens: 115.
51. GKV-Spitzenverband. 2015. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Für die gesamte vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation (erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind) wurde vom G-BA die folgende zVT festgesetzt:

Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus festgesetzt sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*).

Explizit zugelassen für eine Behandlung des Morbus Waldenström sind die Wirkstoffe Chlorambucil sowie die Corticosteroide Prednison und Prednisolon [1-3]. Darüber hinaus kommen zytostatisch wirkende Arzneimittel, die eine Zulassung in der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aufweisen, in Betracht. Der G-BA hat in seiner Niederschrift zur Beratungsanfrage 2015-B-027 die folgenden Wirkstoffe als für NHL zugelassen aufgelistet: Bendamustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Nimustin, Teniposid, Asparaginase und Methotrexat [4].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt des Weiteren ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage VI der AM-RL zur *Off-label*-Anwendung von Fludarabin vor. Die *Off-label*-Indikation lautet: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)[5].

In der *Off-label*-Richtlinie zur Anwendung von R-FCM nimmt der G-BA die Einstufung der NHL nach indolenten und intermediären Lymphomen vor. Entsprechend der vom G-BA gewählten Formulierung orientiert sich Janssen-Cilag ebenfalls an der von Hiddemann et al. publizierten Einstufung der NHL, die so ebenfalls vom Kompetenznetz maligne Lymphome getragen wird. Damit ist der Morbus Waldenström als indolentes NHL klassifiziert [6, 7].

In der vom G-BA erstellten Auflistung zugelassener NHL-Substanzen und damit als zVT zu berücksichtigender Wirkstoffe werden auch Wirkstoffe aufgeführt, die nicht für indolente NHL, sondern andere Klassifikationsgrade zugelassen sind. Unter Berücksichtigung des zum Zeitpunkt der jeweiligen Zulassung für Morbus Waldenström geltenden Schemas für die Einteilung der NHL sind jedoch nach Auffassung von Janssen-Cilag entweder nur allgemein für NHL oder speziell für indolente NHL zugelassene Wirkstoffe bei der Auswahl der zVT zu berücksichtigen. Wirkstoffe mit einer Zulassung für intermediäre oder hochmaligne NHL kommen unter Beachtung des für Morbus Waldenström typischen indolenten Krankheitsverlaufs folglich nicht als mögliche zVT in Betracht.

Doxorubicin ist nur für hochmaligne NHL zugelassen, Methotrexat für NHL von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad und die Zulassung von Asparaginase ist auf NHL im Kindesalter beschränkt. Damit kommen die drei Wirkstoffe als zVT nicht in Betracht.

Die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vinblastin, Vincristin, Nimustin, Teniposid und Cytarabin weisen eine allgemeine Zulassung für NHL auf.

Lediglich Bendamustin ist explizit für die Behandlung indolenter NHL zugelassen.

Weiterhin ist zu differenzieren, ob die für NHL zugelassenen Wirkstoffe in Leitlinien eine Empfehlung finden. Einige der gelisteten Wirkstoffe weisen zwar eine allgemeine Zulassung für NHL auf, werden in den Leitlinien jedoch nicht empfohlen. Damit wird - neben dem Kriterium der Zulassung - dem ebenfalls zur Ableitung der zVT erforderlichen Kriterium „zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ nicht nachgekommen. Folglich werden die Wirkstoffe Trofosfamid, Vinblastin, Nimustin und Teniposid nicht zur Ableitung der zVT herangezogen.

Der Wirkstoff Cytarabin ist nur in Kombination mit anderen Zytostatika als Hochdosistherapie zugelassen, z. B. nach einer Stammzelltransplantation. Da eine Stammzelltransplantation nur bei einem bestimmten Patientenkollektiv in Erwägung zu ziehen ist und diese Therapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen ist, ist Cytarabin nicht als standardmäßiges Therapeutikum der klinischen Behandlungspraxis in Betracht zu ziehen (Anmerkung: FI Zu Cytarabin nicht mehr verfügbar. vgl. Auszug aus FI in Niederschrift des G-BA zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083 [8]).

Bei der Anwendung der Kombinationstherapie CHOP kommen die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin sowie die Corticosteroide Prednison/Prednisolon zum Einsatz. Wie bereits oben ausgeführt, sind von der Zulassung für Doxorubicin nur hochmaligne NHL umfasst, so dass dieser Wirkstoff vorliegend keine Berücksichtigung bei der zVT finden kann. Lediglich die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin sowie die Corticosteroide Prednison/Prednisolon weisen eine allgemeine Zulassung für NHL auf.

Da diese laut Leitlinien jedoch nur in Form eine Kombinationstherapie (CHOP) Anwendung finden, und damit den nur für den hier relevanten Klassifikationsgrad „hochmaligne“ zugelassenen Wirkstoff Doxorubicin umfassen, kommt die gesamte Kombinationstherapie CHOP nicht als zVT in Betracht, da nicht alle dieser Wirkstoffe die für das Anwendungsgebiet des Morbus Waldenström maßgebliche Zulassung enthalten. Auch der für indolente NHL zugelassene Wirkstoff Bendamustin wird nur in Kombination mit dem nicht zugelassenen Wirkstoff Rituximab empfohlen, so dass dieser als zVT nicht in Frage kommt.

Unter Berücksichtigung der hier vorgenommenen zVT-Ableitung verbleiben somit nur die einzig für den Morbus Waldenström zugelassene Wirkstoff Chlorambucil sowie außerhalb der Zulassung R-FCM als mögliche zVT-Option.

Die Darstellung der Kosten erfolgt somit nur für den Wirkstoff Chlorambucil sowie für die Kombinationstherapie R-FCM.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bewertetes Arzneimittel				
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [9]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Kontinuierlich (einmal täglich 420 mg = 3 Kapseln à 140 mg)	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Chlorambucil [3]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Kontinuierlich oder intermittierend (Monotherapie)	365 Tage oder 9 Zyklen à 6 Wochen	365 Tage (kontinuierlich) oder Tag 1-7 (intermittierend)
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) [10, 11] [12, 13]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	In Zyklen	6 Zyklen à 4 Wochen	3 Behandlungstage je Zyklus
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-19 wird das zu bewertende Medikament (IMBRUVICA®) sowie die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die hinterlegten Angaben zum Behandlungsmodus sowie Behandlungstagen der ausgewiesenen zVT basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe. Um eine Vergleichbarkeit der Therapien zu gewährleisten, werden die zu bewertende Therapie und die zVT auf eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) hochgerechnet. Auch als Behandlungsdauer innerhalb der Behandlungen werden in diesem Fall 365 Tage festgesetzt. Bei allen Therapieoptionen mit Zyklusapplikation wird zur Ermittlung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr die Division 365 Tage durch die Dauer eines Zyklus in Tagen als höchstmögliche Behandlungsanzahl festgesetzt.

Für die Ermittlung der Behandlungstage pro Behandlung wird die Anzahl der Infusions- oder Applikationstage (bei oraler Gabe) pro Behandlungszyklus zugrunde gelegt.

Die Kalkulation der Kosten wird standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien durchgeführt.

Behandlungsmodus Ibrutinib

Ibrutinib wird täglich oral in einer Menge von 420 mg an erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström gegeben.

Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe Ibrutinib 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt [9].

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie

Kombinationstherapie

Behandlungsmodus R-FCM

Die Kombinationstherapie R-FCM wird in Zyklen in einem 28-Tage-Rhythmus durchgeführt. Rituximab wird dabei im 1. Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 375 mg/m² i. v., ab dem 2. Zyklus in Höhe von 500 mg/m² i. v. appliziert. Mitoxantron wird in einer Dosis von 8 mg/m² an Tag 1 sowie Cyclophosphamid in einer Dosis von 200 mg/m² und Fludarabin einer Dosis von 25 mg/m² an den Tagen 1 - 3 als intravenöse Gabe verabreicht [5]. Gemäß Fachinformation für Rituximab wird R-FCM über sechs Zyklen appliziert.

Monotherapie

Behandlungsmodus Chlorambucil

Eine Monotherapie mit Chlorambucil wird in der Regel kontinuierlich oder intermittierend in einem 42-Tage-Rhythmus durchgeführt. Bei kontinuierlicher Anwendung beträgt die tägliche Dosis 0,1 mg/kg Körpergewicht. Bei intermittierender Anwendung wird Chlorambucil in einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag über sieben Tage gegeben. Der Behandlungszyklus wird alle sechs Wochen wiederholt [3]. Aus dem 42-Tage-Rhythmus ergeben sich somit rechnerisch neun Zyklen pro Jahr.

Eine Kombinationstherapie mit Chlorambucil und Prednison wird ebenfalls angewendet (Dosierungen sind der Fachliteratur zu entnehmen), von den Leitlinien jedoch nicht explizit empfohlen, so dass die Kostendarstellung an dieser Stelle entfällt [3, 14].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [9]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Kontinuierlich (einmal täglich 420 mg = 3 Kapseln à 140 mg)	365
Chlorambucil [3]		Kontinuierlich oder in Zyklen (9)	63 Tage (intermittierend) – 365 Tage (kontinuierlich)
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) [10, 11] [12, 13]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	In 6 Zyklen	18
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [9]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinientherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	365	420 mg (= 3 Kapseln à 140 mg)	365 DDD à 420 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 153,3 g)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Chlorambucil intermittierend [3]	Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinientherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	63	Chlorambucil 0,3 mg/kg an Tag 1 - 7	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> Chlorambucil 7 x 22,89 mg = 160,23 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> Chlorambucil 9 x 160,23 mg = 1.442 mg
Chlorambucil kontinuierlich [3]	Erstlinientherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	365	Chlorambucil 0,1 mg/kg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> Chlorambucil 365 x 7,63 mg = 2.785 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
R-FCM [10, 11] [12, 13]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	18	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m² an 1 Tag 1. Zyklus • Rituximab 500 mg/m² an 1 Tag ab 2.Zyklus • Mitoxantron 8 mg/m² an 1 Tag • Fludarabin 25 mg/m² an 3 Tagen • Cyclophosphamid 200 mg/m² an 3 Tagen 	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 708,75 mg (1. Zyklus) • Rituximab 945 mg ab 2. Zyklus • Mitoxantron 15,12 mg • Fludarabin 3 x 47,25 mg = 141,75 mg • Cyclophosphamid 3 x 378 mg = 1.134 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 709 mg + 5 x 945 mg = 5.434 mg • Mitoxantron 6 x 15 mg = 90 mg • Fludarabin 6 x 142 mg = 852 mg • Cyclophosphamid 6 x 1.134 mg = 6.804 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die oben aufgeführten Therapieschemata wurden den Fachinformationen entnommen.

Angaben zum Verbrauch von Ibrutinib

Patienten mit Morbus Waldenström wird Ibrutinib einmal täglich in einer Menge von 420 mg gegeben.

Da bislang weder die WHO noch in der Folge das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) eine DDD für Ibrutinib (ATC-Code L01XE27) festgelegt hat, wird sie anhand der in der Fachinformation vorgeschriebenen täglichen Dosis für Morbus Waldenström-Patienten auf 420 mg festgesetzt [9].

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da für die Wirkstoffe in Kombinationstherapien keine DDD verfügbar oder den empfohlenen Dosierungen entsprechend sind, werden die Dosierungen gemäß den empfohlenen Dosierungen innerhalb der Therapieschemata gemäß der jeweiligen Fachinformationen berechnet. Für Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen deren Dosierung auf Basis der Körperoberfläche (KOF) vorgenommen wird, wurde die durchschnittliche KOF auf Basis der Du-Bois-Formel kalkuliert [15].

Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch bezieht sich auf einen Standardpatienten, der vom Mikrozensus 2015 mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 76,3 kg ausgewiesen wird [16]. Die Körperfläche wird unter Verwendung der Du-Bois-Formel kalkuliert:

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

Damit ergibt sich eine Standardkörperoberfläche von 1,89 m². Unter Berücksichtigung dieser KOF wurden die Dosisberechnungen der zVT vorgenommen.

Monotherapie

Chlorambucil

Laut Fachinformation beträgt die Dosierungsempfehlung [3]:

- Bei kontinuierlicher Anwendung: 0,1 mg/kg Körpergewicht
- Bei intermittierender Anwendung: 0,3 mg/kg über sieben Tage mit Wiederholung alle sechs Wochen
- Therapiedauer gemäß Fachinformation: keine zeitliche Vorgabe

Als Durchschnittsverbrauch bei kontinuierlicher Gabe errechnet sich somit 2.785 mg (365 x 7,63 mg). Als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungszyklus errechnet sich damit für die intermittierende Gabe eine Gesamtdosis von 160,23 mg (7 x 22,89 mg) Chlorambucil pro Zyklus und als hochgerechneter Jahresverbrauch 1.442 mg.

Kombinationstherapie

R-FCM

Die Dosierungsempfehlungen für eine Behandlung mit R-FCM werden gemäß *Off-label-Richtlinie* und Fachinformation folgendermaßen festgelegt [5, 10]:

- Rituximab 375 mg/m² im ersten Zyklus bzw. 500 mg/m² ab dem zweiten Zyklus jeweils an Tag 1 + Fludarabin 25 mg/m² an Tagen 1 - 3 + Cyclophosphamid 200 mg/m² an Tagen 1 - 3 + Mitoxantron 8 mg/m² am Tag 1
- Wiederholung alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Empfehlung der Fachinformation für Rituximab: sechs Zyklen

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergibt sich damit eine Dosis von Rituximab 708,65 mg im ersten bzw. 945 mg ab dem 2. Zyklus, Fludarabin 141,75 mg (3 x 47,25 mg), Cyclophosphamid 1.134 mg (3 x 378 mg), Mitoxantron 15,12 mg (1 x 15,12 mg). Als Durchschnittsverbräuche pro Jahr errechnen sich somit für Rituximab 5.434 mg (1 x 709 + 5 x 945 mg), Fludarabin 852 mg (6 x 142 mg), Cyclophosphamid 6.804 mg (6 x 1.134 mg) und Mitoxantron 90 mg (6 x 15 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück)	9.249,48 €	9.247,71 € → Preis pro Tablette = 77,06 €
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück)	6.951,73 €	6.949,96 € → Preis pro Tablette = 77,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
R-FCM	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (Mabthera®) 500 mg, 1 Stück: 2.044,49 € • Rituximab (Mabthera®) 100 mg, 2 Stück: 840,19 € • Cyclophosphamid (Endoxan®), 200 mg, 10 Stück: 60,92 € • Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®) 50 mg, 1 Stück: 118,21 € • Mitoxantron (Mitoxantron Teva®), 20 mg, 1 Stück: 235,24 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab: 1.886,74 € → pro mg: 3,77 € • Rituximab 775,32 € → mg: 3,88 € • Cyclophosphamid: 56,38 € → pro mg = 0,03 € • Fludarabin: 111,35 € → pro mg = 2,36 € • Mitoxantron: 222,83 € → pro mg = 11,14 €
Chlorambucil	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil (Leukeran®), 2 mg, 50 Stück: 137,42 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil: 66,86 € → Tablette = 1,34 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist bei gleicher Wirkstärke in zwei Packungsgrößen im Markt verfügbar: IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, sowie IMBRUVICA® 140 mg, 120 Stück (N3) [9].

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt 6.951,73 € [17]. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt für das Jahr 2016 1,77 € je Arzneimittelpackung [18].

Weiterhin wäre der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Abzug zu bringen. Für IMBRUVICA® ist bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130c SGB V ausgehandelt worden und der nach § 130a SGB V bestehende Herstellerabschlag in Höhe von 7 % abgelöst. Dieser wird daher nicht zusätzlich abgerechnet. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer verhandelte Erstattungsbetrag beträgt 5624,88 €

Um zum Netto-AVP zu gelangen ist somit der Apothekenrabatt von 1,77 € vom AVP abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 6.949,96 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 77,22 €(kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von drei Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten in Höhe von 231,67 € Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 84.557,85 €(365 x 231,67 €).

Der Apothekenverkaufspreis AVP für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 9.249,48 €[17]. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt für das Jahr 2016 1,77 €je Arzneimittelpackung [18].

Weiterhin wäre der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Abzug zu bringen. Für IMBRUVICA® ist bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130c SGB V ausgehandelt worden und der nach § 130a SGB V bestehende Herstellerabschlag in Höhe von 7 % abgelöst. Dieser wird daher nicht zusätzlich abgerechnet. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer verhandelte Erstattungsbetrag beträgt 7.499,52 €

Um zum Netto-AVP zu gelangen ist somit der Apothekenrabatt von 1,77 € vom AVP abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 9.247,71 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 77,06 €(kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von drei Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten in Höhe von 231,19 € Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 84.385,35 €(365 x 231,19 €).

Die weiteren Kostenberechnungen erfolgen auf Basis der Packungsgröße, IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, die den MW-Patienten für einen Zeitraum von 30 Tagen versorgt.

Die Medikamente der zVT werden auf der Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit einem Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlichen Rabatten berechnet. Die intravenös zu verabreichenden Medikamente werden dabei mit den bestmöglichen Packungsgrößen berechnet, um den Verwurf möglichst gering zu halten. Zusätzlich werden für die Zubereitungen Arbeitspreise gemäß Hilfstaxe zu Grunde gelegt.

Für Zytostatika in Tablettenform werden für die Dosierungen relevante Packungseinheiten und daraus abgeleitet Preise für Einzeltabletten über die Formel (AVP-gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten pro Packung berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ibrutinib (Imbruvica®) [9]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Pa-	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	4
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	4
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	1x/Monat	12
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	1x/Monat	12
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	1x/Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Monat	12
		Bestimmung Gerinnungsparameter: PTT (EBM 32112), TPZ ((EBM 32113) und TZ (EBM 32115)	Vor Therapiebeginn	1
		EKG (Leistung in EBM 13492)	1x initial	1x
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
R-FCM [10, 11] [12, 13]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumorthherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	2
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	1x/Zyklus	6
		Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	2x/Zyklus	12
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit Prednisolon	1x/Zyklus	6
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	1x/Zyklus	6
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung LDH (EBM 32076)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	1x/Zyklus	6
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	2x/Zyklus	12
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781 und HBcAB EBM 32614))	1 x vor Start der Therapie	1
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	1x/Zyklus	6
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x/Zyklus	6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	7x/Zyklus	42
Chlorambucil [3]	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	4
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	4
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Monat	12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für die als zVT dargestellten Therapieoptionen zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe sowie dem aktuellen EBM (Einheitlichen Bewertungsmaßstab) sowie der Hilfstaxe entnommen [2, 3, 10-13, 19, 20].

Zusätzlich zu den EBM-Gebührenordnungspunkten werden bei einer ambulanten Verabreichung der Medikamente über Vertragsärzte für Hämatologie und Onkologie Pauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung nach aktueller Höhe pro Quartal berücksichtigt.

Angaben zur Prämedikation

Eine Prämedikation zur Vorbeugung allergischer Reaktionen mit einem Antihistaminikum und Steroiden ist in den Fachinformationen von Rituximab vorgegeben, ohne dass genaue Dosierungsangaben ausgewiesen werden. Daher wird vorliegend von der empfohlenen Einzeldosis für Diphenhydramin und Prednisolon als intravenöse Verabreichung ausgegangen. Für den Wirkstoff Diphenhydramin liegt die empfohlene Einzeldosis bei 1-2 Ampullen, für Prednisolon bei 50 mg absolut (40 - 80 mg/Dosis). Die Prämedikation mit Glukokortikoiden sollte nur erfolgen, wenn Rituximab nicht mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines NHL oder CLL kombiniert wird, die ein Glukokortikoid enthält.

Darüber hinaus wird bspw. in der Fachinformation zu Rituximab auch die Prämedikation mit einem Analgetikum geäußert. Da diese Arzneimittel nicht von der GKV erstattet werden, wird die Prämedikation mit Analgetika vorliegend nicht als zusätzliche erforderliche GKV-Leistung herangezogen.

Eine Prämedikation zur **Antiemese** ist dagegen in den Fachinformationen von Cyclophosphamid und Mitoxantron zu finden. Die Empfehlungen für eine antiemetische Prophylaxe richtet sich dabei am ehesten nach der Leitlinie der „Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)“, die 2010 als MASCC/ESMO-Leitlinie veröffentlicht und zuletzt 2013 aktualisiert wurde [21]. Diese Leitlinie sieht dabei eine antiemetische Prophylaxe unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Emetogenität der eingesetzten Medikamente vor:

Tabelle 3-24: Emetogenität

Emetogenität	Betreffende Zytostatika oder monoklonale Antikörper der zVT	Empfohlene Antiemetika
Hoch		Aprepitant/Fosaprepitant + 5-HT3-Antagonist + Dexamethason
Anthrazykline + Cyclophosphamid	Cyclophosphamid im Rahmen CHOP-Schema	Aprepitant/Fosaprepitant + 5-HT3-Antagonist + Dexamethason
Moderat (ohne AC)	Cyclophosphamid < 1.500 mg/m ² oder als Tabletten,	5-HT3-Antagonist + Dexamethason
Gering	Mitoxantron	5-HT3-Antagonist oder Dexamethason oder Dopamin-Rezeptor-Antagonist
Minimal	Fludarabin	Keine Prophylaxe empfohlen

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierungen und Dauer der Anwendung

Medikament	Dosierung	Dauer der Anwendung
Aprepitant	125 mg p. o.	Tag 1
Aprepitant	80 mg p. o.	Tag 2 - 3
Dexamethason (hohes Risiko)	20 mg p. o. oder i. v.	Tag 1
	2 x 8 mg p. o.	Tag 2 - 5
Dexamethason (moderates Risiko)	8 mg p. o. oder i. v.	Tag 1
	8 mg p. o.	Tag 2 - 4
Dexamethason (geringes Risiko)	4-8 mg p. o. oder i. v.	Tag 1
	2 x 8 mg p. o.	Tag 2 - 5
Granisetron	1 mg i. v. oder 2 mg p. o.	Tag 1
Palonosetron	0,25 mg i. v. oder 0,5 mg p. o.	Tag 1

Aus den Fachinformationen können für die einzelnen Medikamente folgende Hinweise zu ergänzenden ärztlichen oder labortechnischen Leistungen entnommen werden:

Ibrutinib:

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Ausschluss kardialer Vorerkrankungen durch initiale Elektrokardiogramm (EKG)-Untersuchungen
- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch monatliche Bestimmung des Kreatinin-Spiegels
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion durch Bestimmung des Bilirubin- und Transaminasen-Spiegels
- Ausschluss einer Blutungsneigung durch initiale Gerinnungsuntersuchung

Rituximab:

- Prophylaktische Behandlung mit Antihistaminikum und Steroiden
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Ausschluss einer Hepatitis durch initiale HBsAg+HBcAb-Untersuchung
- Ausschluss kardialen Komplikationen durch regelmäßige EKG-Untersuchungen
- Regelmäßige Bestimmung der Immunglobulinspiegel
- Applikation als intravenöse Gabe nach folgenden Schema:
 - o 1. Gabe: initiale Infusionsgeschwindigkeit 50 mg/h über 30 Minuten, dann Steigerung um 50 mg/h alle 30 Minuten auf max. 400 mg/h
 - o jede weitere Gabe: Beginn mit 100 mg/h, dann Steigerung alle 30 Minuten um 100 mg/h auf max. 400 mg/h
 - ➔ bei durchschnittlichen Dosierungen ergeben sich somit für die Erstinfusion Applikationszeiten von 3,5 Stunden und für Folgeinfusionen von 3,1 Stunden
 - ➔ bei zusätzlichen Betreuungszeiten in der Praxis von einer Stunde vor und nach der eigentlichen Infusion können somit für jede Rituximab-Gabe praxisklinische Beobachtungen und Betreuung über mehr als 4 Stunden geltend gemacht werden

Cyclophosphamid

- Prophylaktische Behandlung mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen
- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Ausschluss einer Harnwegsinfektion oder Zystitis durch regelmäßige Untersuchungen des Harnsedimentes
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Applikation erfolgt mit Hydrierung über mindestens 60 Minuten, so dass pro Infusion eine praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden geltend gemacht werden kann

Fludarabin

- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion
- Regelmäßiger Ausschluss einer Hämolyse durch Bestimmung LDH und Bilirubin
- Applikation erfolgt über 15 Minuten

Mitoxantron

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion durch Bestimmung Bilirubin und Transaminasen
- Regelmäßiger Ausschluss kardialer Komplikationen durch EKG-Untersuchungen
- Applikation soll langsam und somit i.d.R. über 60 Minuten erfolgen, so dass eine praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden geltend gemacht werden könnte

Chlorambucil

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion
- Applikation erfolgt oral

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	32,87 €
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,62 €
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	19,62 €
Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	5,85 €
Praxisklinische Betreuung über mehr als 4h (EBM 01511)	98,10 €
Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	0,25 €
Bestimmung ALT (EBM 32069)	0,25 €
Bestimmung AST (EBM 32070)	0,25 €
Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Bestimmung LDH (EBM 32076)	0,25 €
Bestimmung Immunglobuline A (EBM 32103)	0,60 €
Bestimmung Immunglobuline G (EBM 32104)	0,60 €
Bestimmung Immunglobuline M (EBM 32105)	0,60 €
Untersuchung Harn (EBM 32030)	0,50 €
Bestimmung der PTT (EBM 32112)	0,60 €
Bestimmung der TPZ (EBM 32113)	0,60 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der TZ (EBM 32115)	0,75 €
Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	0,25 €
Untersuchung Harnsediment (EBM 32031)	0,25 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1,10 €
Nachweis von HBsAG (EBM 32781)	5,50 €
Nachweis von HBcAB (EBM 32614)	5,90 €
EKG	Als Leistung inkludiert in EBM 13492
Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. 1 -2 Amp. Diphenhydramin)	1,51 - 3,02 €
Prämedikation Corticosteotide (z. B. 1 Amp. Prednisolon 50 mg)	2,36 €
Prämedikation Antiemese (abhängig vom emetogenen Risiko)	23,46 - 97,75 €
Herstellung einer Infusionslösung mit Zytostatika (Anhang 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anhang 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €

Tabelle 3-27: Prämedikationen

Wirkstoff	Dosierung pro Ampulle/ Tablette	Anwendung pro Gabe	Größe Packungseinheit	Preis* pro Packungseinheit	Preis pro Ampulle/ Tablette	Preis pro Anwendung
Prämedikation Rituximab						
Diphenhydramin (Hevert Arzneimittel)	20 mg	20 - 40 mg	10 Amp.	15,10 €	1,51 €	1,51 - 3,02 €
Predni H Injekt (Zentiva Pharma)	50 mg	50 mg	10 Amp.	23,56 €**	2,36 €	2,36 €
Prämedikation Antiemese						
Aprepitant Kombi-Packung	1 x 125 mg/ 2 x 80 mg	125 mg Tag 1 + 80 mg Tag 2+3	3 Stück	83,88 €* 83,88 €	83,88 €	83,88 €
Palonosetron (Riemser Arzneimittel)	0,25 mg	0,25 mg	1 Amp.	84,45 €	84,45 €	84,45 €
Granisetron (Fresenius Kabi)	1 mg	1 mg	5 Amp.	69,37 €* 13,87 €	13,87 €	13,87 €
Dexamethason Amp. (AbZ Pharma)	8 mg	8 mg	3 Amp.	13,92 €** 4,64 €	4,64 €	4,64 €

Wirkstoff	Dosierung pro Ampulle/ Tablette	Anwendung pro Gabe	Größe Packungseinheit	Preis* pro Packungseinheit	Preis pro Ampulle/ Tablette	Preis pro Anwendung
Dexamethason Tabl. (AbZ Pharma)	8 mg	8 mg	20 Stück	32,96 €**	1,65 €	1,65 €

* nach Abzug gesetzlicher Rabatte

** Festbetrag Stufe I

Medikamente für die antiemetische Prophylaxe werden als Monotherapie oder häufiger in Kombination pro Zyklus verabreicht. Zur Vereinfachung werden daher die Kombinationstherapien über mehrere Tage für die zVT als Block kalkuliert:

Tabelle 3-28: Medikamente zur antiemetischen Prophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Emetogenes Risiko	Antiemetische Prophylaxe	Gesamtkosten pro Zyklus
R-FCM	Moderat	Granisetron i. v. Tag 1 + Dexamethason i. v. Tag 1 + Dexamethason p. o. Tag 2 - 4	13,87 €+ 4,64 €+ 3 x 1,65 € = 23,46 €
Chlorambucil	Minimal	Keine	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Grundlage zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden die einzelnen Fachinformationen der aufgeführten Wirkstoffe herangezogen [9-13].

Zur Kostenkalkulationen der in den jeweiligen Fachinformationen erwähnten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen (ärztliche und labortechnische Leistungen inklusive Laborleistungen) wurde auf den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zurückgegriffen [22]. Für das Jahr 2015 wurde der Orientierungspunktwert auf 10,2718 Cent festgelegt. Für das Jahr 2016 liegt dieser bei 10,4361 Cent. Die Kosten für Laboruntersuchungen wurden den im EBM ausgewiesenen Euro-Angaben entnommen [22].

Für die Ermittlung der Arbeitspreise zur Herstellung von Zytostatika- oder Antikörperlösungen wurde dem Vertrag über die „Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung)“ (entspricht Hilfstaxe) mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 4. Ergänzungsvereinbarung zum 01.07.2014 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass als Arbeitspreise für die Herstellung von Zytostatika-Lösungen 81,00 € pro Medikament und von monoklonalen Antikörpern 71,00 € pro Medikament zu erstatten sind.

Die Pauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung ergeben sich KV-spezifisch in der folgenden Höhe:

Tabelle 3-29: Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Behandlung hämatologische Patienten (GOP 86510)	Onkologie-Vereinbarung i. v. Therapie. (GOP 86516)	Stand	Referenz
Schleswig-Holstein	49,58 €	224,45 €	2015	Webseite KV www.kvsh.de
Hamburg	51,13 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvhh.net
Niedersachsen	34,80 €	135,93 €	2015	Webseite KV www.kvn.de
Bremen	39,92 €	185,27 €	2015	Webseite KV www.kvhb.de
Westfalen-Lippe	40,02 €	168,62 €	2015	Webseite KV www.kvwl.de
Nordrhein	51,13 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvno.de
Saarland	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvsaarland.de
Rheinland-Pfalz	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvrlp.de
Hessen	39,69 €	167,52 €	2015	Webseite KV www.kvhessen.de
Baden- Württemberg	34,13 €	145,04 €	2015	Webseite KV www.kvbawue.de
Bayern	39,93 €	141,27 €	2015	Webseite KV www.kvb.de
Thüringen	15,00 €	160,00 €	2015	Webseite KV www.kv- thueringen.de
Sachsen	15,00 €	160,00 €	2015	Webseite KV www.kvs- sachsen.de
Sachsen-Anhalt	37,89 €	175,22 €	2015	Webseite KV www.kvsa.de
Brandenburg	35,08 €	150,46 €	2015	Webseite KV www.kvbb.de
Berlin	51,99 €	205,00 €	2015	Webseite KV www.kvberlin.de
Mecklenburg- Vorpommern	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvmv.info
Durchschnitt	40,51 €	193,94 €	2015	

Für die Kostenberechnungen werden die Durchschnittswerte aller regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen mit 40,51 € pro Quartal für eine Behandlung eines Patienten mit hämatologischer Erkrankung (GOP 86510) und 193,94 € pro Quartal für Behandlung eines Patienten mit intravenöser Gabe eines Zytostatikums oder monoklonalen Antikörpers (GOP 86516) berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	4*32,87 € = 131,48 €	711*131,48 € = 93.482,28 € 29*131,48 € = 3.812,92 € 683*131,48 € = 89.800,84 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	4*19,62 € = 78,48 €	711*78,48 € = 55.799,28 € 29*78,48 € = 2.275,92 € 683*78,48 € = 53.601,84 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	4*19,62 € = 78,48 €	711*78,48 € = 55.799,28 € 29*78,48 € = 2.275,92 € 683*78,48 € = 53.601,84 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florer Hämoblastosen (GOP 86510)	4*40,51 € = 162,04 €	711*162,04 € = 115.210,44 € 29* 162,04 € = 4.699,16 € 683*162,04 € = 110.673,32 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12*1,10 € = 13,20 €	711*13,20 € = 9.385,20 € 29*13,20 € = 382,80 € 683*13,20 € = 9.015,60 €
		Bestimmung Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	12*0,25 € = 3,00 €	711*3,00 € = 2.133,00 € 29*3,00 € = 87,00 € 683*3,00 € = 2.049,00 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	12*0,25 € = 3,00 €	711*3,00 € = 2.133,00 € 29*3,00 € = 87,00 € 683*3,00 € = 2.049,00 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	12*0,25 € = 3,00 €	711*3,00 € = 2.133,00 € 29*3,00 € = 87,00 € 683*3,00 € = 2.049,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	12*0,25 € = 3,00 €	711*3,00 € = 2.133,00 € 29*3,00 € = 87,00 € 683*3,00 € = 2.049,00 €
		Bestimmung Gerinnungsparameter: PTT (EBM 32112), TPZ (EBM 32113) und TZ (EBM 32115)	1*(0,60+0,60+0,75) € = 1,95 €	711*1,95 € = 1.386,45 € 29*1,95 € = 56,55 € 683*1,95 € = 1.331,85 €
		EKG (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
Gesamtsumme			477,45 €	339.594,93 € (13.851,27 € für Erstlinie + 326.221,29 € für Zweitlinie)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
R-FCM	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2*32,87 € = 65,74 €	683*65,74 € = 44.900,42 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2*19,62 € = 39,24 €	683*39,24 € = 26.800,92 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2*19,62 € = 39,24 €	683*39,24 € = 26.800,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	2*40,51 € = 81,02 €	683*81,02 € = 55.336,66 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2*193,94 € = 387,88 €	683*387,88 € = 264.922,04 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	6*98,10 € = 588,60 €	683*588,60 € = 402.013,80 €
		Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	2*5,85 € = 11,70 €	683*11,70 € = 7.991,10 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	6*1,51 € = 9,06 €	683*9,06 € = 6.187,98 €
		Prämedikation mit Prednisolon	6*2,36 € = 14,16 €	683*14,16 € = 9.671,28 €
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	6*23,46 € = 140,76 €	683*140,76 € = 96.139,08 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	6*0,25 = 1,50 €	683*1,50 € = 1.024,50 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	6*0,25 = 1,50 €	683*1,50 € = 1.024,50 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6*0,25 = 1,50 €	683*1,50 € = 1.024,50 €
		Bestimmung LDH (EBM 32076)	6*0,25 = 1,50 €	683*1,50 € = 1.024,50 €
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	6*0,25 = 1,50 €	683*1,50 € = 1.024,50 €
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	6*0,25 = 1,50 €	683*1,50 € = 1.024,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12*1,10 € = 13,20 €	683*13,20 € = 9.015,60 €
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	6*(0,60+0,60+0,60) € = 10,80 €	683*10,80 € = 7.376,40 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB (EBM 32614))	1*(5,50+5,60) € = 11,10 €	683*11,10 € = 7.581,30 €
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	6*(0,50 + 0,25) € = 4,50 €	683*4,50 € = 3.073,50 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstage)	6*71,00 € = 426,00 €	683*426,00 € = 290.958,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstage)	42*81,00 € = 3.402,00 €	683*3.402,00 € = 2.323.566,00 €
Gesamtsumme			5.254,00 €	3.588.482,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	4*32,87 € = 131,48 €	711*131,48 € = 93.482,28 € 29*131,48 € = 3.812,92 € 683*131,48 € = 89.800,84 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	4*19,62 € = 78,48 €	711*78,48 € = 55.799,28 € 29*78,48 € = 2.275,92 € 683*78,48 € = 53.601,84 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	4*19,62 € = 78,48 €	711*78,48 € = 55.799,28 € 29*78,48 € = 2.275,92 € 683*78,48 € = 53.601,84 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	4*40,51 € = 162,04 €	711*162,04 € = 115.210,44 € 29*162,04 € = 4.699,16 € 683*162,04 € = 110.673,32 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12*1,10 € = 13,20 €	711*13,20 € = 9.385,20 € 29*13,20 € = 382,80 € 683*13,20 € = 9.015,60 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	12*0,25 € = 3,00 €	711*3,00 € = 2.133,00 €
				29*3,00 € = 87,00 €
	683*3,00 € = 2.049,00 €			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	Zusatzkosten für Population bzw. Patientengruppe pro Jahr insgesamt
Gesamtsumme			466,68 €	331.809,48 € (13.533,72 € für Erstlinie + 318.742,44 € für Zweitlinie)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg, 90 Stück)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	84.557,85 € + Zusatzkosten 477,63 € = 85.035,48 €	711*84.557,85 € = 60.120.631,35 € + Zusatzkosten 339.594,93 € = 60.460.226,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Chlorambucil Monotherapie (kontinuierlich)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	1.956,40 € + Zusatzkosten 466,67 € = 2.423,07 €	711*1.956,40 = 1.391.000,40 € + Zusatzkosten 331.802,37 € = 1.714.981,77 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Chlorambucil Monotherapie (intermittierend)	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	1.013,40 € + Zusatzkosten 466,67 € = 1.480,07 €	711*1.013,40 €= 720.527,40 € + Zusatzkosten 331.802,37 € = 1.052.329,77 €
R-FCM	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben,	27.853,40 € + Zusatzkosten 5.254,00 € = 33.107,40 €	683*27.853,40 €= 19.023.872,20 € + Zusatzkosten 3.588.482,00 € = 22.612.354,20 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro

Die Berechnung der oralen Therapien erfolgt tablettengenau auf Basis des rabattierten Packungspreises.

Bei der Berechnung der Infusionslösungen wurde immer die benötigte ganze Ampulle/Infusionslösung berücksichtigt, so dass ein möglicher Verwurf in Kosten einberechnet wurde. Die Angabe der mg-Preise erfolgt jeweils mit zwei Dezimalstellen gerundet, die Berechnung der Infusions-, Zyklus- und Jahrestherapiekosten selbst berücksichtigt alle Dezimalstellen.

Ibrutinib

Ibrutinib (IMBRUVICA[®]) wird in einer Packungsgröße von 90 und 120 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe von 3 x 140 mg werden über ein Jahr werden die Packungen mit 90 Tabletten (90/3 = 30 Tage) eingesetzt, so dass sich somit pro Jahr ein Verbrauch von 365/30 = 12,17 Packungen ergeben.

Da die Therapie kontinuierlich fortgesetzt wird, fällt bei Therapie mit Ibrutinib kein Verwurf an. Pro Packung mit 90 Tabletten fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 6.949,96 € an, woraus Kosten von 77,22 €/Tablette resultieren. Bei einer Dosierung von 3 x 140 mg/Tag ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 3 x 7722 € x 365 = 84.557,85 €

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Ibrutinib 477,63 € pro Jahr an. Daraus errechnen sich für eine Ibrutinib-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von 84.557,85 € + 477,63 € = 85.035,48 €

Chlorambucil Monotherapie

Chlorambucil (Leukeran[®], 2 mg) wird in einer Packungsgröße von 25 und 50 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen (0,1 mg/kg/Tag) und der intermittierenden Gabe (0,3 mg/kg über sieben Tage alle sechs Wochen) werden für die Berechnung über ein Jahr nur die Packungsgrößen mit 50 Tabletten eingesetzt.

Bei der kontinuierlichen Therapie ergeben sich somit $0,1 \text{ mg} \times 76,3 \text{ kg} = 7,63 \text{ mg/Tag}$ (= 4 x 2 mg Tabletten) als notwendige Tagesdosis, so dass sich somit pro Jahr ein Verbrauch von $365 \times 4 = 1.460$ Tabletten = 29,2 Packungen ergeben. Da die Therapie kontinuierlich fortgesetzt wird, fällt bei einer Therapie mit Chlorambucil kein Verwurf an. Pro Packung mit 50 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 66,86 € in Rechnung gestellt, woraus Kosten von 1,34 €/Tablette resultieren. Es ergeben sich somit medikamentöse Jahrestherapiekosten von $4 \times 1,34 \text{ €} \times 365 = 1.956,40 \text{ €}$

Bei der intermittierenden Therapie ergeben sich $0,3 \text{ mg} \times 76,3 \text{ kg} = 22,89 \text{ mg/Tag}$ (= 12 x 2 mg Tabletten) als notwendige Tagesdosis. Bei einer Gabe über 7 Tage pro Zyklus und einer Wiederholung alle sechs Wochen (= neun Zyklen/ Jahr) errechnet sich somit pro Jahr ein Verbrauch von $9 \times 7 \times 12 = 756$ Tabletten = 15,1 Packungen ergeben. Da die Therapie kontinuierlich fortgesetzt wird, fällt bei Therapie mit Chlorambucil kein Verwurf an. Pro Packung mit 50 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 66,86 € in Rechnung gestellt, woraus Kosten von 1,34 €/Tablette resultieren. Es ergeben sich somit medikamentöse Jahrestherapiekosten von $12 \times 1,34 \text{ €} \times 7 \times 9 = 1.013,40 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Chlorambucil in einer kontinuierlichen oder einer intermittierenden Gabe 466,67 € pro Jahr an. Daraus errechnen sich für eine Chlorambucil-Monotherapie GKV- Gesamtkosten pro Jahr für kontinuierliche Gabe $1.956,40 \text{ €} + 466,67 \text{ €} = 2.423,07 \text{ €}$ bzw. intermittierend $1.013,40 \text{ €} + 466,67 \text{ €} = 1.480,07 \text{ €}$

R-FCM

Rituximab (Mabthera[®]) liegt als Packungseinheiten in 2 x 100 mg- oder 500 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Rituximab 2 x 100 mg 775,32 € (= 3,88 €/mg) bzw. für 1 x 500 mg 1.886,74 € (= 3,77 €/mg) als Kosten für die GKV an. Im R-FCM-Schema wird Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m^2 im 1. Zyklus und dann mit 500 mg/m^2 in den Folgezyklen empfohlen.

Fludarabin (Fludarabinphosphat Gry[®]) liegt in einer Packungsgröße von 25 mg vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Fludarabin 25 mg 111,35 € (= 2,36 €/mg) als medikamentöse Kosten für die GKV an.

Cyclophosphamid (Endoxan[®]) liegt in Packungsgrößen von 200 mg, 500 mg oder 1.000 mg vor. Bei einer Dosierung von 200 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 378 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 200 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Cyclophosphamid 200 mg (10 Stück) 56,38 € (= 0,03 €/mg) und somit 5,64 €/200 mg als medikamentöse Kosten für die GKV an.

Mitoxantron (Mitoxantron Teva[®]) liegt in einer Packungsgröße von 10, 20, 25 oder 30 mg vor. Bei einer Dosierung von 20 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 37,8 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 20 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Mitoxantron 20 mg 222,83 € (= 11,14 €/mg) als medikamentöse Kosten für die GKV an.

Zur Herstellung der Infusionen werden durchschnittlich Rituximab 1 x 709 mg für den 1. Zyklus bzw. 945 mg für die Folgezyklen, Fludarabin 3 x 47,25 mg, Cyclophosphamid 3 x 378 mg und Mitoxantron 1 x 37,8mg pro Zyklus benötigt. Für die Herstellung der Infusionen pro Zyklus werden daher Rituximab im ersten Zyklus (1 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)) bzw. 2 x 500 mg in den Folgezyklen, Fludarabin 3 x 2 x 25 mg, Cyclophosphamid 3 x 2 x 200 mg und Mitoxantron 1 x 20 mg benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von (1 x 1.886,74 € + 2 x 775,32 €) + (3 x 2 x 111,35 €) + (3 x 2 x 5,64 €) + (1 x 222,83 €) = 3.437,38 € + 668,10 € + 33,84 € + 222,83 € = 4.362,15 € im ersten Zyklus bzw. 2 x 1.886,74 € + (3 x 2 x 111,35 €) + (3 x 2 x 5,64 €) + (1 x 222,83 €) = 3.773,48 € + 668,10 € + 33,84 € + 222,83 € = 4.698,25 € in den Folgezyklen. Bei insgesamt 6 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus medikamentöse Jahrestherapiekosten für R-FCM von 1 x 4.362,15 € + 5 x 4.698,25 € = 27.853,40 € pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie R-FCM 5.254,00 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine R-FCM-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr 27.853,40 € + 5.254,00 € = 33.107,40 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von IMBRUVICA® sind erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Immunchemotherapie nicht geeignet sind.

Versorgungssituation IMBRUVICA®

Die Zahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter IMBRUVICA® wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 711 (425 - 998) geschätzt.

Kontraindikation und Therapieabbruchrate nach Fachinformation

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit IMBRUVICA® kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnte nicht identifiziert werden.

Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist laut Fachinformation während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert. Für Patienten, die ein solches Präparat einnehmen, steht die Option von Alternativtherapien zu Verfügung, so dass diese Kontraindikation keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil darstellt.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation liegt die Abbruchquote bei 4 % aus 420 Patienten, die mit IMBRUVICA® bei CLL, MCL oder Morbus Waldenström behandelt wurden (primärer Grund waren Nebenwirkungen). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit Unsicherheit behaftet.

Ambulant versus stationär

Die Versorgung von Morbus Waldenström-Patienten im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung kann sowohl ambulant als auch stationär vorgenommen werden. Eine Analyse von Krankenkassendaten, nach welcher für die Gesamtheit der Morbus Waldenström-Patienten jeweils der Ort der Diagnosestellung als auch der Ort der Verabreichung einer Chemotherapie bestimmt worden ist, zeigt, dass zehn Patienten der insgesamt 108 diagnostizierten Patienten eine Chemotherapie erhalten haben. Von diesen zehn behandelten Patienten haben insgesamt sieben Patienten eine ambulante Versorgung bezogen, dies entspricht 70 %. Damit zeigt sich für die Behandlung von Morbus Waldenström-Patienten ein überwiegend ambulanter Versorgungsanteil. Bei den Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, und sowohl ambulant als auch stationär behandelt worden sind, beläuft sich der Anteil auf 30 % (drei von zehn Patienten). Es wurde kein Patient ausschließlich stationär behandelt [23]. Demnach wäre auch für IMBRUVICA® ein Anteil von 100 % zu erwarten.

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

Da kein Patient ausschließlich stationär behandelt wird, ergeben sich keine Änderungen hinsichtlich der Versorgungssituation und damit auch keine Änderung bei den Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Information wurde der Fachinformation IMBRUVICA® [9] und der Lauer-Taxe [17] entnommen.

Die Angaben zum ambulanten und stationären Sektor beruhen auf einer Analyse von Krankenkassendaten [23].

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednisolon acis®.
2. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednison acis®.
3. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-027.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
6. Hiddemann W., Longo D.L., Coiffier B., Fisher R. I., Cabanillas F., Cavalli F., Nadler L.M., De Vita T., Lister A. & Armitage J. O. 1996. Lymphoma Classification - The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing. Blood- The Journal of The Amem'can Society of Hematology.
7. Kompetenznetz Maligne Lymphome. 2015. Morbus Waldenström Beschreibung, Diagnose, Therapie. 1. Auflage.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083.
9. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
10. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation MabThera® SC.
11. Pharmachemie B.V. 2015. Fachinformation Fludarabinmedac.
12. Baxter Oncology GmbH. 2015. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g Baxter Oncology.
13. TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2010. Leitlinie Morbus Waldenström. Zugriff 21.12.2015. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/html/index.html>

15. Du Bois D. & Du Bois E.F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
16. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Zugriff 11.12.2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>
17. Lauer-Fischer GmbH. 2015. Lauer Taxe.
18. GKV-Spitzenverband 2013. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. 07.05.2014. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015. Online-Version des EBM. Zugriff 21.12.2015. <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>
20. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. 2015. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015.
21. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R. J., Einhorn L. H., Ballatori E., Bria E., Clark-Snow R. A., Espersen B. T., Feyer P., Grunberg S. M., Hesketh P. J., Jordan K., Kris M. G., Maranzano E., Molassiotis A., Morrow G., Olver I., Rapoport B. L., Rittenberg C., Saito M., Tonato M., Warr D. & Group Esmo Mascc Guidelines Working. 2010. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 21 Suppl 5: v232-243.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Gebührenordnung. Zugriff 11.12.2015. https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm
23. Garal-Pantaler E. & Pisch F. 2015. Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV, Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, Universität Duisburg-Essen.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® (Stand Juli 2015) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete, die sich für das Indikationsgebiet ergeben [1]:

- Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)
- Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind
- Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), Morbus Waldenström, bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich Dosierung und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms beträgt 560 mg (vier Kapseln) einmal täglich.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström bzw. chronisch lymphatischer Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich.

Folgende Dosisanpassungen sind zu beachten:

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Die Dosis von IMBRUVICA® soll bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduziert werden.

Die Dosis von IMBRUVICA® soll bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduziert oder bis zu sieben Tage unterbrochen werden.

Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad ≥ 3 neu auftreten oder sich verschlechtern oder bei denen sich eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 entwickeln, muss die Behandlung mit IMBRUVICA® unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit IMBRUVICA® in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 3-32: Dosisanpassungen

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei Morbus Waldenström
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA® absetzen

Art der Anwendung

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen weder geöffnet noch zerkleinert oder zerkaut werden. IMBRUVICA® darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft eingenommen werden.

Vergessene Einnahme

Falls eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wurde, kann dies so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Am nächsten Tag soll mit dem üblichen Einnahmeschema fortgefahren werden. Der Patient soll am folgenden Tag keine zusätzlichen Kapseln einnehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise:

Ältere

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit IMBRUVICA® behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance über 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Auf die Flüssigkeitszufuhr soll geachtet werden und die Serumkreatininspiegel sollen regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) soll IMBRUVICA® nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Daten einer Studie zu Leberfunktionsstörungen zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse A) ist die empfohlene Dosis 280 mg täglich (zwei Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse B) ist die empfohlene Dosis 140 mg täglich (eine Kapsel). Die Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA[®] überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden. Eine Anwendung von IMBRUVICA[®] bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse C) wird nicht empfohlen.

Schwere Herzerkrankungen

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Blutungsassoziierte Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA[®] behandelten Patienten wurde über hämorrhagische Ereignisse sowohl mit als auch ohne Thrombozytopenie berichtet. Diese umfassten weniger schwere hämorrhagische Ereignisse wie Hämatome, Nasenbluten und Petechien sowie schwerwiegendere Blutungsepisoden, manche mit tödlichem Ausgang, einschließlich gastrointestinaler Blutungen, intrakranieller Hämorrhagie und Hämaturie.

Patienten, die Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten einnahmen, wurden aus den Phase II- und Phase III-Studien mit IMBRUVICA[®] ausgeschlossen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollen nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA[®] eingenommen werden. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sollen vermieden werden. Bei Patienten, die andere Antikoagulanzen oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, kann die Anwendung von IMBRUVICA[®] das Blutungsrisiko erhöhen. Besondere Sorgfalt ist während einer Therapie mit Antikoagulanzen erforderlich. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht.

Die Behandlung mit IMBRUVICA[®] soll vor und nach einem chirurgischen Eingriff je nach Art des Eingriffs und Höhe des Blutungsrisikos für mindestens drei bis sieben Tage unterbrochen werden.

Leukostase

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurde über Fälle von Leukostase berichtet. Eine hohe Anzahl zirkulierender Lymphozyten (> 400.000/ μ l) kann zu einem erhöhten Risiko führen. In diesem Fall soll eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit IMBRUVICA® in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Bei Bedarf sind unterstützende Maßnahmen wie Hydratation und/oder Leukopherese einzuleiten.

Infektionen

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurden Infektionen (einschließlich Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen) beobachtet. Einige dieser Infektionen wurden mit stationärer Behandlung und Todesfällen in Verbindung gebracht. Die meisten Patienten mit einer letal verlaufenden Infektion hatten zudem eine Neutropenie. Die Patienten sollen auf Fieber, Neutropenie und Infektionen überwacht werden und bei Bedarf soll eine geeignete antiinfektiöse Therapie eingeleitet werden.

Zytopenien

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurde über behandlungsbedingte Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet. Daher soll das große Blutbild monatlich kontrolliert werden.

Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurde über Vorhofflimmern und Vorhofflattern berichtet, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, akuten Infektionen und Vorhofflimmern in der Anamnese. Alle Patienten sollen regelmäßig auf Vorhofflimmern untersucht werden. Patienten, bei denen sich Symptome einer Arrhythmie entwickeln oder bei denen erstmals eine Dyspnoe auftritt, sollen klinisch untersucht werden und bei Bedarf soll ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden.

Bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen, sollen alternative Behandlungsoptionen zu IMBRUVICA® in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit IMBRUVICA® Vorhofflimmern entwickeln, soll eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko und bei denen keine Alternativen zu IMBRUVICA® geeignet sind, soll eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Tumorlysesyndrom

Während der Therapie mit IMBRUVICA® wurde über Tumorlysesyndrome berichtet. Risikopatienten für ein Tumorlysesyndrom sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorbelastung hatten. Patienten sind engmaschig zu überwachen und angemessene Vorsichtsmaßnahmen sind einzuleiten.

Einfluss auf das QT-Intervall

In einer Phase II-Studie zeigten EKG-Untersuchungen, dass IMBRUVICA® zu einer leichten Verkürzung des QTcF-Intervalls (QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz gemäß der Fridericias-Formel) führt (Mittelwert 7,5 ms). Der zugrundeliegende Mechanismus und die Sicherheitsrelevanz dieser Beobachtung sind nicht bekannt. Daher soll der Arzt nach klinischem Ermessen über eine Verordnung von Ibrutinib bei Patienten mit dem Risiko für eine weitere Verkürzung der QTc-Zeit entscheiden (z. B. bei Patienten mit kongenitalem Short-QT-Syndrom oder bei Patienten mit familiärer Vorbelastung mit diesem Syndrom).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren und IMBRUVICA® kann zu einer gesteigerten Ibrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für Toxizitäten führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten IMBRUVICA®-Exposition und somit zu einem Risiko für mangelnde Wirksamkeit führen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA® mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren möglichst vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko deutlich überwiegt. Falls ein CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA® überwacht werden. Wenn ein CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen Patienten engmaschig auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit von IMBRUVICA® überwacht werden.

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen in gebärfähigem Alter müssen während der Einnahme von IMBRUVICA® eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Überdosierung:

Es liegen nur begrenzte Daten zu den Auswirkungen einer Überdosierung von IMBRUVICA® vor. In der Phase I-Studie, in der die Patienten bis zu 12,5 mg/kg pro Tag (1.400 mg) erhielten, wurde keine maximal tolerierte Dosis erreicht. Es gibt kein spezifisches Antidot für IMBRUVICA®. Patienten, die mehr als die empfohlene Dosis eingenommen haben, sollen engmaschig überwacht und mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Ibrutinib wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA® und Arzneimitteln, die CYP3A4 stark oder mäßig hemmen, kann die Ibrutinib-Exposition erhöhen und soll daher vermieden werden.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{max} und AUC) um das 29- bzw. 24-Fache. Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass der starke CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin die AUC von Ibrutinib um den Faktor 14 erhöhen kann. Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazadon und Cobicistat) sollen vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA® auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend (für sieben Tage oder kürzer) zu unterbrechen. Patienten sollen engmaschig auf Toxizitäten überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosismodifikation zu beachten.

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren

Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass die mäßigen CYP3A4-Inhibitoren Diltiazem, Erythromycin und Voriconazol die AUC von Ibrutinib 5-9-fach erhöhen können. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Voriconazol, Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil, Amiodaron, Dronedaron) sollen vermieden werden. Wenn ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA® für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden.

Schwache CYP3A4-Inhibitoren

Simulationen unter klinisch relevanten nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass die schwachen CYP3A4-Inhibitoren Azithromycin und Fluvoxamin die AUC von Ibrutinib um den Faktor < 2-fach erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden.

Die Einnahme von IMBRUVICA[®] zusammen mit Grapefruitsaft, der CYP3A4-Inhibitoren enthält, erhöhte bei acht gesunden Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{\max} und AUC) um etwa das 4- bzw. 2-Fache. Während der Behandlung mit IMBRUVICA[®] sollen Grapefruits und Bitterorangen vermieden werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

Die Anwendung von IMBRUVICA[®] zusammen mit CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Ibrutinib senken.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, senkte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{\max} und AUC) um 92 bzw. 90 %. Die gleichzeitige Anwendung starker oder mäßiger CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin) soll vermieden werden. Präparate, die Johanniskraut enthalten, sind während der Behandlung mit IMBRUVICA[®] kontraindiziert, da die Wirksamkeit vermindert sein kann. Es sollen alternative Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, die CYP3A4 weniger induzieren. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker oder mäßiger CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen mangelnder Wirksamkeit überwacht werden. Schwache Induktoren können zusammen mit IMBRUVICA[®] angewendet werden; dennoch sollen Patienten auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit überwacht werden.

Da die Löslichkeit von Ibrutinib pH-abhängig ist, besteht ein theoretisches Risiko, dass Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Protonenpumpenhemmer), die Ibrutinib-Exposition verringern können. Diese Wechselwirkung wurde *in vivo* nicht untersucht.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

Ibrutinib ist *in vitro* ein P-gp-Inhibitor. Da keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ibrutinib nach einer therapeutischen Dosierung intestinales P-gp hemmt. Um eine mögliche Wechselwirkung im Gastrointestinaltrakt zu vermeiden, sollen P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie Digoxin mindestens sechs Stunden vor oder nach IMBRUVICA[®] eingenommen werden.

Es besteht das Risiko, dass Ibrutinib intestinales CYP3A4 hemmt. Hierdurch wird die Exposition von CYP3A4-Substraten erhöht, deren Aufnahme stark vom CYP3A4-vermittelten intestinalen *First-Pass*-Effekt abhängt. Diese Wechselwirkung wurde *in vivo* nicht untersucht und die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann IMBRUVICA® zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen müssen während der Einnahme von IMBRUVICA® und bis zu drei Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme von IMBRUVICA® und bis drei Monate nach Beenden der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Ibrutinib die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduziert; daher müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Schwangerschaft

IMBRUVICA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von IMBRUVICA® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibrutinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit IMBRUVICA® unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten, die IMBRUVICA® einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten - Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Hieraus, unter Einbeziehung des EPARs, ergeben sich keine direkten Maßnahmen, die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels für den Verschreiber vorsehen. Die Maßnahmen für den Zulassungsinhaber sind entsprechend weiter unten aufgelistet.

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-33: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z. B. 70 %, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	2.Q. 2015
Einreichung des finalen Studienberichts zur Studie MCL 3001	1.Q. 2016

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Mit Bezug auf die Sektion „Summary Table of Risk Minimisation Measures“ (V.3) des Risk Management Plans wurden alle hier benannten identifizierten bzw. möglichen Risiken des Arzneimittels als ausreichend im Rahmen routinemäßiger risikominimierender Maßnahmen abgedeckt erachtet, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden. Die routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen beziehen sich auf die detaillierten Beschreibungen der Produktinformation des Arzneimittels.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Ausführungen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde: Fachinformation IMBRUVICA[®], Risk Management Plan IMBRUVICA[®] sowie Anhang I und II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR) [2, 3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
2. European Medicines Agency. 2015. European public assessment report (EPAR) IMBRUVICA (Ibrutinib), Annex I-III.
3. Janssen-Cilag International. 17.06.2015. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib.