

Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax)

Beschluss vom: 20. Juli 2023/21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 20. Juli 2023/21. Dezember 2023
BAnz AT 25.08.2023 B1/BAnz AT 31.01.2024 B4

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2022):

Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):

Imbruvica in Kombination mit Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Nachteil im Endpunkt Diarrhö.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-04) und dem Addendum (A23-54) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie GLOW: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studiendesign: randomisiert, offen

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist

Herangezogene Datenschnitte:

- 1. Datenschnitt: 26. Februar 2021 (Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität)
- 3. Datenschnitt: 17. Januar 2022 (Mortalität, Morbidität (Progressionsfreies Überleben), Nebenwirkungen)

Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben (3. Datenschnitt: 17.01.2022)					
	23	n. e. 1 (4,3)	24	n. e. [38,73; n. b.] 3 (12,5)	0,34 [0,04; 3,30] p = 0,353

Morbidität

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS) (3. Datenschnitt: 17.01.2022)^c					
IRC	23	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (8,7)	24	31,34 [23,95; n. e.] 12 (50)	0,14 ^d [0,03; 0,62] p = 0,0097
INV	23	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (8,7)	24	n. e. [31,08; n. e.] 9 (37,5)	0,20 ^d [0,04; 0,94] p = 0,0416
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^e					
Fatigue	23	5,82 [1,87; 8,67] 13 (56,5)	24	6,26 [2,37; n. b.] 11 (45,8)	1,75 [0,78; 3,92] p = 0,174
Übelkeit und Erbrechen	23	13,83 [5,62; n. b.] 9 (39,1)	24	n. e. [13,86; n. b.] 6 (25,0)	2,17 [0,77; 6,12] p = 0,144
Schmerzen	23	11,30 [3,91; n. b.] 11 (47,8)	24	16,62 [3,94; 27,86] 13 (54,2)	1,11 [0,50; 2,49] p = 0,790
Dyspnoe	23	n. e. [5,82; n. b.] 8 (34,8)	24	13,93 [3,71; n. b.] 11 (45,8)	0,79 [0,32; 1,97] p = 0,619
Schlaflosigkeit	23	14,09 [3,75; n. b.] 9 (39,1)	24	31,38 [2,37; n. b.] 10 (41,7)	1,01 [0,41; 2,48] p = 0,988
Appetitverlust	23	10,97 [2,56; n. b.] 10 (43,5)	24	n. e. [6,77; n. b.] 5 (20,8)	2,87 [0,98; 8,40] p = 0,055
Verstopfung	23	n. e. [5,58; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [8,35; n. b.] 5 (20,8)	1,83 [0,58; 5,78] p = 0,301

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Diarrhö	23	8,51 [3,78; n. b.] 11 (47,8)	24	n. e. [13,86; n. b.] 5 (20,8)	3,11 [1,07; 9,00] p = 0,037
Symptomatik (FACIT-Fatigue) (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^f					
Fatigue	23	n. e. [8,48; n. b.] 6 (26,1)	24	n. e. [20,40; n. b.] 6 (25,0)	1,24 [0,40; 3,86] p = 0,707
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^g					
	23	n. e. [5,82; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [24,18; n. b.] 4 (16,7)	2,56 [0,74; 8,76] p = 0,136

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^h					
globaler Gesundheitsstatus	23	20,50 [8,15; n. b.] 9 (39,1)	24	24,18 [5,58; n. b.] 9 (37,5)	1,18 [0,47; 2,96] p = 0,732
körperliche Funktion	23	n. e. [3,75; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [9,72; n. b.] 6 (25,0)	1,52 [0,51; 4,53] p = 0,452

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Rollenfunktion	23	14,16 [3,75; n. b.] 11 (47,8)	24	7,24 [2,53; n. b.] 12 (50,0)	0,96 [0,42; 2,18] p = 0,923
emotionale Funktion	23	n. e. [11,27; n. b.] 6 (26,1)	24	18,97 [3,94; n. b.] 12 (50,0)	0,44 [0,16; 1,18] p = 0,103
kognitive Funktion	23	n. e. [3,75; n. b.] 7 (30,4)	24	11,07 [3,71; n. b.] 11 (45,8)	0,68 [0,26; 1,78] p = 0,435
soziale Funktion	23	10,97 [1,94; n. b.] 11 (47,8)	24	20,07 [3,78; n. b.] 12 (50,0)	1,21 [0,53; 2,75] p = 0,650

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	23	0,49 [0,26; 0,99] 23 (100)	24	0,03 [0,03; 0,07] 24 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	23	n. e. [2,79; n.b.]	24	n. e. [1,15; n.b.]	1,40 [0,53; 3,69]

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
		10 (43,5)		7 (29,2)	p = 0,500
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	23	3,94 [1,91; 6,01] 17 (73,9)	24	1,53 [0,23; 3,38] 19 (79,2)	0,67 [0,35; 1,32]; p = 0,247
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	23	n. e. 4 (17,4)	24	n. e. 2 (8,3)	0,55 [0,05; 6,07] p = 0,626
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen (SMQ ⁱ , UE) ^k	23	n. e. 9 (39,1)	24	n. e. 3 (12,5)	3,42 [0,91; 12,88] p = 0,070
Blutungen (SMQ ⁱ , schwere UE) ^j	23	n. e. 2 (8,7)	24	n. e. 0 (0)	n. b. ^l
Herzerkrankungen (SOC, schwere UE) ^j	23	n. e. 2 (8,7)	24	n. e. 2 (8,3)	0,57 [0,05; 6,24] p = 0,642
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE) ^j	23	n. e. 3 (13,0)	24	16,89 [6,21; n. b.] 5 (20,8)	0,72 [0,16; 3,27] p = 0,673
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^m				

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
<p>^a Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (nicht stratifiziert).</p> <p>^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>^c Daten aus: schriftlicher Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 23. Mai 2023.</p> <p>^d Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen.</p> <p>^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 7,8$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 52).</p> <p>^g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^h Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>ⁱ ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen.</p> <p>^j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>^k Ergebnisse zum 3. Datenschnitt wurden im Rahmen der Stellungnahmen nicht nachgereicht. Da jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt keine Patientinnen und Patienten unter Risiko standen, werden hier die Ergebnisse aus Modul 4 A zum 4. Datenschnitt dargestellt.</p> <p>^l Der pharmazeutische Unternehmer gibt keine Effektschätzung und keinen p-Wert an, da keine Ereignisse im Vergleichsarm aufgetreten sind.</p> <p>^m Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten der SUE und schweren UE berücksichtigt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HR = Hazard Ratio; INV = Investigator; IRC = Independent Review Committee; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

ca. 3 190 – 3 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
1. Jahr	
Ibrutinib	73 188,50 €
Venetoclax	52 748,51 €
Gesamt:	125 937,01 €
2. Jahr	
Ibrutinib	11 028,40 €
Venetoclax	11 166,71 €
Gesamt:	22 195,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
Ibrutinib	73 188,50 €
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab	
Ibrutinib	73 188,50 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	92 620,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	
Ibrutinib	73 188,50 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	92 336,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	139,82 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]	
Fludarabin	1 892,46 €
Cyclophosphamid	219,48 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	21 543,58 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab	
Bendamustin	6 022,64 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	25 454,28 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab	
Chlorambucil	166,10 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	19 597,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab	
Chlorambucil	166,10 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	19 313,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	139,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7	700 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	8 - 9	800 € - 900 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 2	6	600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	Lösung mit monoklonalen Antikörpern		<u>Zyklus 2 –</u> <u>6:</u> 1		
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1 800 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1 800 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 –</u> <u>6:</u> 1	8 - 9	800 € - 900 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Venetoclax (Venclyxto)

b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Venetoclax (Venclyxto)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.