

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3A

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

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

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.....	13
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.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	109
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	117
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	119
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	120
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	123
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	123
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	132
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	132
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	134
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	134
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	134
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	135

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL	17
Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL	19
Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL.....	20
Tabelle 3-4: Risikofaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL	21
Tabelle 3-5: Einfluss von IGVH, ZAP70 und CD38 auf die Prognose bei CLL.....	23
Tabelle 3-6: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten	24
Tabelle 3-7: Therapieeignung der Patienten	25
Tabelle 3-8: Ansprechraten und Progressionsfreies Überleben bei therapieerfahrenen CLL-Patienten in Abhängigkeit zur Anzahl Vortherapien für zugelassene Therapieregime ..	29
Tabelle 3-9: Ansprechraten bei therapie-naiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion	29
Tabelle 3-10: Rate an unerwünschten Ereignissen bei vorgehandelten Patienten mit CLL	31
Tabelle 3-11: Studien zur Inzidenz der CLL/SLL	33
Tabelle 3-12: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten hinsichtlich Leukämien in Deutschland, 2014.....	34
Tabelle 3-13: Anzahl der Neuerkrankungen von Leukämien nach Geschlecht in Deutschland, 2000 - 2008.....	34
Tabelle 3-14: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 - 95, Deutschland, 2009 - 2010.....	35
Tabelle 3-15: Studien zur Prävalenz von CLL.....	35
Tabelle 3-16: CLL als Anteil der Leukämien; 5-Jahresprävalenzen an Leukämien in Deutschland im Jahr 2012	36
Tabelle 3-17: Prävalenz von 17p-Deletion in Patienten mit CLL.....	36
Tabelle 3-18: Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie	37
Tabelle 3-19: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016.....	38
Tabelle 3-20: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre.....	39
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2016.....	40
Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015.....	41
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) für das Jahr 2016.....	41
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64

Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-29: Emetogenität	89
Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierungen und Dauer der Anwendung	90
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	92
Tabelle 3-32: Prämedikation	93
Tabelle 3-33: Emetogenes Risiko und Antiemetika für die jeweilige zVT	94
Tabelle 3-34: Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region	95
Tabelle 3-35: 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)	97
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	110
Tabelle 3-37: Dosisanpassungen	124
Tabelle 3-38: Durchführung von Maßnahmen.....	133

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL	16
Abbildung 2: Überlebensraten bei Patienten mit CLL nach Mutationsstatus	22
Abbildung 3: Zweitlinientherapie der CLL.....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIHA	Autoimmunhämolytischen Anämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
B2M	β_2 -Mikroglobulin
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	Best Supportive Care
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIT	Chemo-Immuntherapie
Cib	Chlorambucil
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
dL	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Altersstandardisiert nach Europastandard
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	Obinutuzumab + Chlorambucil
GCLLSG	German CLL Study Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HBcAB	Hepatitis B core anti body
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable
IGVH	Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette
i.H.v.	In Höhe von
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenöse Gabe von Immunglobulin
i.V.m.	In Verbindung mit
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
kfm.	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztlichen Vereinigung
L	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
M	Männlich
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
M-CLL	CLL mit mutierten IGHV-Genen
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
Min	Minute
Mio.	Millionen
mL	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MRD	Minimale Resterkrankung
ms	Millisekunde
n. a.	Nicht angegeben
n. e.	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Overall Response (Gesamtansprechen)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PA	Purinanaloga
PFS	Progression-free Survival (Progressionfreies Überleben)
PLT	Thrombozyten
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PS	Performance Status
Q.	Quartal
R	Rituximab
RC1b	Chlorambucil + Rituximab
RCT	Randomized Clinical Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RSR	Relative Überlebens Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SLL	Kleinzellige lymphatische Leukämie
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTNT	Time to Next Therapy

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
U-CLL	CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal,
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
W	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Anwendungsgebiet 1:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, ist:

Teilpopulation 1a

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Teilpopulation 1b

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care.

Anwendungsgebiet 2:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, ist:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 11.6.2014 fand eine Beratung beim G-BA zu dem bei der Europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA) eingereichten Zulassungstext von Ibrutinib statt (Vorgangsnummer 2014-B-032 Ibrutinib) [1]. Dieses Beratungsgespräch diente der Vorbereitung eines Volldossiers. Am 22.8.2014 wurde erneut ein Beratungsgespräch zum von der EMA genehmigten Zulassungstext beantragt. Dieses Beratungsgespräch fand am 5.11.2014 zu den Beratungsanforderungen 2014-B-080 und 2014-B-083 statt [2].

Am 29.10.2015 fand erneut ein Beratungsgespräch nach Aufforderung zur Abgabe eines Volldossiers nach Überschreiten der 50 Millionen €Grenze statt (Vorgangsnummer 2015-B-123 Ibrutinib) [3]. In diesem Beratungsgespräch wurden für die nachfolgend aufgeführten Anwendungsgebiete die zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt.

Anwendungsgebiet 1:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, ist:

Teilpopulation 1a

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Teilpopulation 1b

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care.

Anwendungsgebiet 2:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, ist:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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.

Der G-BA hat für die Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, festgelegt.

Knauf et al. haben eine Analyse von Routinedaten von 860 Patienten mit CLL aus dem Zeitraum von Mai 2009 und August 2013 publiziert. Diese Analyse der Routinebehandlungen von CLL-Patienten in onkologisch-hämatologischen Schwerpunktpraxen hat ergeben, dass in der Zweilinientherapie BR die häufigste Therapie ist (55 %) gefolgt von FCR (11 %), Bendamustin-Monotherapie (9 %) und Chlorambucil (6 %) [4].

Janssen-Cilag stellt im Anwendungsgebiet 1a, neben einem indirekten Vergleich von Ibrutinib mit einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, auch einen Vergleich von Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab dar. Wie in der Publikation von Knauf et al beschrieben wird, stellt die Therapie mit Bendamustin/Rituximab die häufigste Therapieform bei vorbehandelten CLL-Patienten dar. Sie ist insofern ein repräsentativer Vertreter einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

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 wurden die Fachinformation von Ibrutinib und die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA als Quelle herangezogen [1-3, 5]. Zur Häufigkeit der eingesetzten Therapieregime bei vorbehandelten Patienten mit CLL wurde eine orientierende Suche in der Datenbank PubMed durchgeführt.

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 2014-B-032
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-080/083
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-123.
4. Knauf W., Abenhardt W., Dorfel S., Meyer D., Grugel R., Munz M., Hartmann H. & Marschner N. 2015. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol* 33(1): 15-22.
5. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

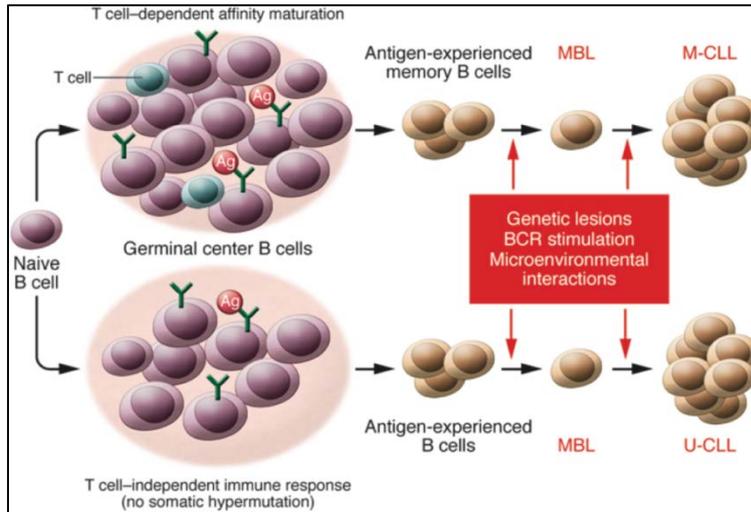
Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen 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.

Pathogenese und Risikofaktoren

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine bösartige, lymphoproliferative Erkrankung der B-Zelllinien, deren typisches Merkmal die progrediente Ausbreitung von monoklonalen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, den Lymphknoten und anderen Lymphgeweben ist [1, 2]. CLL und kleinzellige lymphatische Leukämie (SLL) weisen Gemeinsamkeiten in Bezug auf den Immunphänotyp, die Lymphozytenmorphologie und/oder die Histologie auf und haben ähnliche biologische Merkmale [3-5]. Nach der aktuellen Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten SLL und CLL als ein und dieselbe Erkrankung mit zwei unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen [6, 7]. Dieses bestätigte auch der G-BA in der Beratungsanfrage vom 11.06.2014.

Der CLL geht eine prämaligene, proliferative B-Zellenerkrankung voraus, die als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) bezeichnet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Anhäufung genetischer Läsionen und die über den B-Zellen-Rezeptor sowie das Mikroumfeld laufenden Interaktionen der Leukämiezellen mit Antigenen die Zellproliferation fördern und die Apoptose hemmen (Abbildung 1) [8].

Bei der Entstehung der CLL spielen diverse wichtige genetische Alterationen eine Rolle. Die Deletion des kurzen Arms (p) auf Chromosom 17 (17p-Deletion13.1) führt zum Verlust von TP53 das dort lokalisiert ist. Dieses Gen kodiert ein Protein, welches zur Unterdrückung des Tumorstwachstums benötigt wird. Bei solchen Patienten liegt die ungünstigste Prognose innerhalb der CLL vor [2, 9]. Ähnliches gilt für CLL-Patienten, die eine del11q-Mutation oder komplexe Karyotypen aufweisen (d. h. mehr als drei zytogenetische Abweichungen).



CLL = chronische lymphatische Leukämie; MBL = monoklonale B-Zell-Lymphozytose; M-CLL = CLL mit mutierten IGHV-Genen; U-CLL = CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen;

Quelle:[8]

Abbildung 1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL

Symptomatik

Etwa 25 % der Patienten mit CLL weisen zum Zeitpunkt der Diagnose keine Symptome auf. Die Diagnose wird oft erst gestellt, wenn bei einer routinemäßigen Blutuntersuchung eine absolute Lymphozytose entdeckt wird [1]. Bei den übrigen 75 % der Patienten zeigt sich ein breites Spektrum von Erkrankungsmerkmalen sowie Laboranomalien (Tabelle 3-1) [1, 10]. Bei der klinischen Untersuchung sollte eine Familienanamnese im Hinblick auf lymphoide Neoplasien erhoben und zudem abgeklärt werden, ob eine B-Zell-Symptomatik unter der Fieber, Gewichtsverlust und nächtliche Schweißausbrüche zusammengefasst werden, ausgeprägte Teilnahmslosigkeit und Zytopenien vorliegen.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL

Klinische Merkmale der CLL
<ul style="list-style-type: none"> • mögliche unspezifische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> - Schwäche, Fatigue - abdominelle Beschwerden - nächtliche Schweißausbrüche, Fieber • mögliche klinische Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphknotenschwellungen - Organvergrößerungen (Milzvergrößerung, Lebervergrößerung) - Ekchymosen - Schwellung und Rötung der Gelenke • im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auftreten <ul style="list-style-type: none"> - Gewichtsverlust - rezidivierende Infektionen - sekundäre Blutungen infolge von Thrombozytopenie und/oder - symptomatische Anämien
<p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [1, 3, 10]</p>

Diagnose

Eine CLL bleibt häufig solange unerkant bis die Erkrankung weit fortgeschritten ist oder bei einer zufälligen Untersuchung abnorm hohe Lymphozytenzahlen im Blut festgestellt werden. In mehr als 80 % aller Fälle wird die Erkrankung im Frühstadium als Zufallsbefund bei einem routinemäßig durchgeführten Blutbild diagnostiziert [11].

Eine CLL wird mittels Nachweis einer klonalen B-Zell-Population und reifen Lymphozyten im Biopsat aus einem Lymphknoten, dem Lymphgewebe oder dem Knochenmark diagnostiziert. Die Diagnose der CLL erfordert das Vorliegen von mindestens 5×10^9 B-Lymphozyten pro Liter ($5.000/\mu\text{L}$) im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten [3]. Eine Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten muss mittels Durchflusszytometrie bestätigt werden. Die im Blutausschrieb gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukeloli [3, 12]. Das Expressionsmuster diverser Antigene auf der Zelloberfläche der CLL-Zellen wird ebenfalls zur Diagnose herangezogen. CLL-Zellen koexprimieren die Antigene CD5, CD19, CD20 und CD23 [13]. Diese Antigene dienen zur Abgrenzung der CLL-Zellen von den Leukämiezellen des Mantelzell-Lymphoms, bei dem CD23 in der Regel nicht exprimiert wird [3].

Für eine abschließende Diagnose können zusätzliche Untersuchungen, darunter zytogenetische Analysen und Histologie, erforderlich sein [14]. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann in etwa 80 % aller CLL-Fälle zytogenetische Läsionen feststellen [15] und kann über fluoreszenzmarkierte DNS-Sonden Chromosomenanomalien wie 17p-Deletion und del11q nachweisen, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen [15].

Die 17p-Deletion ist eine zytogenetische Anomalie, die bei 3 % bis 10 % aller neudiagnostizierten CLL-Patienten und bei 30 % bis 50 % aller rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten nachweisbar ist [16]. Ihr Vorliegen geht mit einem aggressiven, behandlungsresistenten Krankheitsverlauf einher. Der Chromosomenschaden führt zum Verlust eines zentralen Gens *TP53*, das als *Genomwächter* bekannt ist. TP53 detektiert beschädigte DNS und löst entweder DNS-Reparaturmechanismen aus oder leitet den programmierten Zelltod (Apoptose) ein [16].

Bei rezidivierender-refraktärer CLL liegt die 17p-Deletion deutlich häufiger als bei unbehandelter CLL vor, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die auf Chemotherapie basierende Behandlung selektiv zugunsten eines Wachstums resistenter Subklone mit 17p-Deletion wirkt [16-18]. Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihrer Abfolge. Es gibt somit zweifelsfrei einen ungedeckten Bedarf für Therapien, die bei Patienten mit 17p-Deletion wirksam sind, ohne dass diese gleichzeitig die Entstehung von 17p-Deletion-Subklonen begünstigen [17, 18].

Stadieneinteilung

Bei Diagnosestellung werden Einstufungssysteme eingesetzt, um die Patienten auf Basis der körperlichen Untersuchung und des Blutbildes zu beurteilen, die Prognose zu erstellen und eine Therapie zu wählen [12]. Es gibt zwei Einstufungssysteme: In Europa wird am häufigsten das Binet-System eingesetzt, während in den USA das Rai-System verwendet wird (Tabelle 3-2). Anhand dieser Einstufungssysteme können Patienten in Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt werden.

Die Lebenserwartung des Patienten hängt davon ab, in welchem Stadium die Krankheit diagnostiziert wurde. Patienten im Binet-Stadium A haben eine verbleibende Lebenserwartung von zehn Jahren. Bei Patienten im Binet-Stadium B beträgt die mediane Überlebenszeit etwa 6,5 Jahre [12, 19]. In Binet-Stadium C oder Rai-Stadium IV ist die CLL am weitesten fortgeschritten.

Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL

klinisches System zur CLL-Stadieneinteilung			
Stadium			
Wert	Rai	Binet	mediane Überlebensdauer
Lymphozytose (> 15.000/mm ³)	0	-	150 Monate (12,5 Jahre)
Lymphozytose plus Lymphknotenbefall	I	A < 3 Lymphknotengruppen	10 Jahre
Lymphozytose plus Organvergrößerungen	II	B ≥ 3 Lymphknotengruppen	6,5 Jahre
Anämie (Erythrozyten)	III Hb < 11 g/dL	C Hb < 10 g/dL	2 - 3 Jahre
Lymphozytose plus Thrombozytopenie (Plättchen)	IV PLT < 100.000/mm ³	C PLT < 100.000/mm ³	
Hb: Hämoglobin; PLT: Thrombozyten Quelle: [20-22]			

Zusätzliche zytogenetische Untersuchungen und die Remissionsdauer auf eine Therapie können die individuelle Prognose eines Patienten weiter bestimmen.

In der Literatur werden drei Hochrisikogruppen unterschieden, die mit Chemo-Immuntherapien **nicht** effektiv behandelt werden können:

- Patienten mit TP53-Mutationen mit und ohne 17p-Deletion, del11q oder komplexen Karyotypen (d. h. mehr als drei zytogenetischen Abweichungen)
- Patienten mit kurzer Erstremissionsdauer (< 24 - 36 Monate)
- Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen oder deren Erkrankung unter Therapie fortschreitet

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, sind 17p-Deletion, del11q und weitere Genmutationen als wichtige, unabhängige Prädiktoren für Krankheitsprogression und Überleben bekannt [15].

Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

Anomalie	Anteil Patienten (%)	mediane therapiefreie Zeit (Monate)	medianes Gesamtüberleben (Monate)
17p-Deletion13.1	7	9	32
del11q22.3	18	13	79
Trisomie 12	16	33	114
del13q14	55	49	133
ohne Anomalien	18	92	111

CLL: Chronische lymphatische Leukämie
Quelle: [15]

Prognose

Eine CLL gilt als unheilbare Erkrankung. Die Prognose bei CLL richtet sich nach vielfältigen Faktoren, die abhängig sind vom Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, Art und Schwere von Vorerkrankungen, Performance-Status), der Erkrankung (Remissionsdauer, Krankheitsstadium, Zytogenetik, Knochenmarksversagen, Immunschwäche, lymphomatöse Veränderungen, Biomarker) oder der Therapie (Art der Behandlung, Ansprechen, Toxizität, durch Status der minimalen Resterkrankung bedingte Faktoren [MRD-Faktoren]) [10]. Die 10-jährige Überlebensrate beträgt bei unter 70-Jährigen 65 % und bei 70 - 79-Jährigen 55 % [23].

Mittels einer umfassenden Datenbankanalyse der Deutschen CLL-Studiengruppe wurde ein Prognose-Index für CLL-Patienten entwickelt. Dieser Prognose-Index wurde extern anhand einer unabhängigen, aus der CLL-Datenbank der Mayo-Klinik gezogenen Kohorte von Patienten mit Erstdiagnose CLL validiert [24].

Tabelle 3-4: Risikofaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL

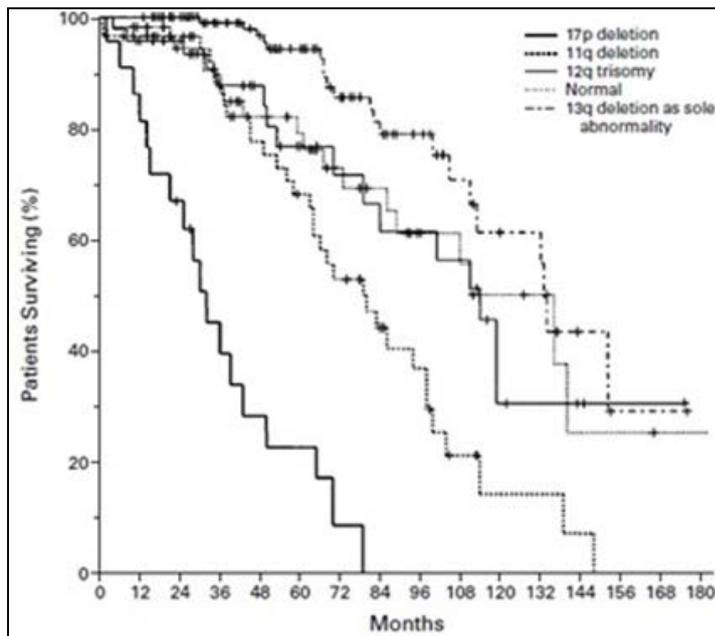
Variable	Beschreibung	Grad ^a
17p-Deletion	liegt vor	6
B2M	> 3.5 mg/L	2
	> 1,7 mg/L - ≤ 3,5 mg/L	1
Thymidinkinase	< 10,0U/L	2
Geschlecht	männlich	1
del11q	liegt vor	1
IGVH	nicht mutiert	1
Alter	> 60 Jahre	1
ECOG	> 0	1

a: Höhere Grad-Scores bedeuten eine schlechtere Prognose auf einer Skala von 0 - 6
B2M: β_2 -Mikroglobulin; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGVH: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette
Quelle: [24]

Prognostische Marker und zytogenetische Anomalien

Es wurden zahlreiche Parameter gefunden und bei CLL-Patienten beurteilt, darunter Serummarker (z. B. Thymidinkinase, β_2 -Mikroglobulin) sowie genetische Marker wie IGVH-Mutationsstatus und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion, CD38-Expression und ZAP-70-Expression) [13] mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen.

In Relation zu anderen Chromosomenabweichungen geht 17p-Deletion mit einer rascheren Krankheitsprogression, kürzerem oder ausbleibenden Therapieansprechen und kürzerem Gesamtüberleben einher [3, 15, 25]. Abbildung 2 bildet die Überlebensraten von CLL-Patienten abhängig vom Mutationsstatus ab.



Quelle: [15]

Abbildung 2: Überlebensraten bei Patienten mit CLL nach Mutationsstatus

Bei CLL-Patienten mit Rezidiv treten häufig weitere Genmutationen, insbesondere 17p-Deletion (und del11q) auf. Mit zunehmender Anzahl an Rezidiven steigt schließlich auf die Resistenz gegenüber nachfolgenden Therapien [26, 27]. 17p-Deletion kommt bei vorbehandelten Patienten häufiger vor als bei unbehandelten Patienten, und der Anteil von rezidierten oder therapieresistenten Patienten, die diesen Chromosomenschaden aufweisen, steigt im Verlauf der Erkrankung auf 30 % bis 50 % [28].

Mutationsstand bei IGVH, ZAP-70, CD38

Etwa 50 % der CLL-Patienten weisen eine somatische Hypermutation der schweren Immunglobulinkette auf [29]. CLL-Patienten ohne IGVH-Genmutationen haben eine ungünstige Prognose: Das langfristige progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sind im Vergleich zu Patienten mit mutierten IGVH-Genen kürzer [30].

ZAP-70 ist eine Protein-Tyrosinkinase, die an der zellulären Signalkette beteiligt ist. Funktionell sind CD38 und ZAP-70 miteinander verkoppelt und gehen mit schlechten [Therapie-]Ergebnissen einher [31, 32].

Andere Mutationen, die mit kürzerer Dauer bis zur Progression und kürzerem Überleben einhergehen, sind NOTCH1, SF3B1, BIRC3 und MYD88 [33, 34].

Tabelle 3-5: Einfluss von IGVH, ZAP70 und CD38 auf die Prognose bei CLL

Marker	Häufigkeit (%)	Zeit bis zur Behandlung (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
IGVH			
mutiert	47	110	300
nicht mutiert	53	42	115
ZAP70			
negativ	54	110	n. e.
positive	46	35	n. e.
CD38			
negativ	67	94	193
positiv	33	40	109
CLL: Chronische lymphatische Leukämie			
Quelle: [35, 36]			

Weitere prognostische Faktoren

Im Rahmen einer klinischen Studie zur Behandlung mit Alkylantien und Purinanaloga wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhtem β_2 -Mikroglobulin (B2M) und kürzerem progressionsfreien Überleben sowie kürzerem Gesamtüberleben festgestellt [37].

Überblick über CLL-Therapien und Behandlungsziele

Patienten mit asymptomatischer CLL im Frühstadium sollten ohne Behandlung überwacht werden und erst behandelt werden, wenn sich Symptome und eine Krankheitsprogression zeigen. Eine Reihe von Studien weist darauf hin, dass eine Alkylantien-Therapie während des Frühstadiums die Überlebensdauer nicht verlängert [3]. Laut Empfehlungen des *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* sollte sowohl in der Erstlinien- als auch in der Rezidiv-Therapie erst bei nachweislich aktiver Erkrankung eine Therapie eingeleitet werden (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten

IWCLL	Empfehlung
Entscheidungen bezüglich Ersttherapie	<p>Während Patienten in mittleren (Stadien I und II) und Hochrisiko-Stadien (Stadien III und IV) in der Regel von einer Behandlung profitieren, ist es möglich, die Erkrankung bei einigen dieser Patienten ohne Behandlung zu überwachen, bis sich bei ihnen Anzeichen für eine Progression oder Symptome einstellen.</p> <p>Für eine leitliniengerechte Therapie sollte die aktive Erkrankung deutlich dokumentiert werden. Mindestens eine der folgenden Kriterien muss erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen von fortschreitendem Knochenmarksversagen, erkennbar an der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie • massive Milzvergrößerung (d. h. Ausdehnung ≥ 6 cm unterhalb des linken Rippenbogens) oder progrediente bzw. symptomatische Milzvergrößerung • massive Lymphknotenvergrößerung (d. h. ≥ 10 cm im längsten Querschnitt) oder progrediente bzw. symptomatische Lymphadenopathie • progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von mehr als 50 % in zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von < 6 Monaten • Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht • konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden, krankheitsbedingten Symptome oder Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> - unbeabsichtigter Gewichtsverlust von ≥ 10 % in den letzten 6 Monaten - erhebliche Fatigue (d. h. ECOG PS 2 oder schlechter; Unfähigkeit, der Erwerbstätigkeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen) - Fieberschübe über einen Zeitraum von ≥ 2 Wochen mit Temperaturen über $38,0^{\circ}\text{C}$ ohne nachweisbare Infektion, oder - nächtliche Schweißausbrüche über einen Zeitraum von mehr als 1 Monat ohne nachweisbare Infektion
Entscheidungen bezüglich Zweitlinientherapie	<p>Entscheidungen bezüglich der Zweitlinientherapie sollten sich auf dieselben Indikationen wie die Erstlinientherapie stützen. Patienten mit resistenter CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder Leukämiezellen, die die Mutation 17p-Deletion aufweisen, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an und überleben nur relativ kurz. Deshalb sollte diesen Patienten die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien, unter anderem mit allogener Stammzelltransplantation, angeboten werden.</p>
<p>ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; HASCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> Quelle:[3]</p>	

Grundsätzlich bleibt die CLL trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar. Auch zeichnet der natürliche Verlauf der Erkrankung sich durch wiederholte Rückfälle aus [38]. Bei einigen Patienten nimmt die Krankheit von Anfang an einen aggressiven Verlauf, was mit schlechten Therapieergebnissen einhergeht. Das Ziel jedweder Behandlung ist die Linderung der Symptome, was wiederum zu einem Erhalt der Lebensqualität beiträgt. Die Therapieziele können sich auch nach den individuellen Merkmalen des Patienten richten. Bei körperlich belastbaren Patienten sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression und die Verlängerung des Zeitraums bis zur Folgetherapie (TTNT) das Ziel.

Bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit können hingegen die Krankheitskontrolle (Ansprechen) verbunden mit der Verbesserung oder dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die im Vordergrund stehenden Behandlungsziele darstellen [3]. Bei Therapieentscheidung in der Erstlinien- und Rezidiv-Therapie sollten die folgenden Parameter berücksichtigt werden [39]:

1. Das Stadium der Erkrankung
2. Die Symptomatik
3. Die Fitness (Therapietauglichkeit) des Patienten
4. Das genetische Risiko der Erkrankung
5. Die Therapiesituation (Erstlinientherapie versus Zweitlinientherapie, Ansprechen versus fehlendes Ansprechen auf die Vortherapie).

Der Grad der Fitness der Patienten beeinflusst die Eignung für verschiedene Therapien, (Tabelle 3-7). Mit *go go* werden therapietaugliche Patienten beschrieben, *no go* beschreibt therapiuntaugliche Patienten und *slow go* steht für Patienten, die zwischen diesen beiden Extremen liegen [40].

Tabelle 3-7: Therapieeignung der Patienten

Patienten	[Therapie-]Tauglichkeit
<i>go</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nach medizinischen Maßstäben tauglich • keine oder leichte Begleiterkrankungen • normale Lebenserwartung
<i>slow go</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nach medizinischen Maßstäben eingeschränkt tauglich • mehrere oder schwere Begleiterkrankungen
<i>no go</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nach medizinischen Maßstäben gebrechlich • letale Begleiterkrankung • verkürzte Lebenserwartung
Quelle: [40]	

Erstlinientherapie:

Für Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion werden Chemo-Immuntherapien für fitte Patienten (≤ 65 Jahre FCR und > 65 Jahre BR oder Chlorambucil) und ebenfalls für unfitte Patienten (Bendamustin oder Chlorambucil in Kombination mit einem Anti CD20-Antikörper) primär als Standard empfohlen [41].

Patienten mit Nachweis einer 17p-Deletion bzw. einer TP53-Mutation haben eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach Chemo- und Chemo-Immuntherapie, so dass aktuelle Therapieempfehlungen hier Ibrutinib, eine Kombinationstherapie von Rituximab mit Idelalisib oder Alemtuzumab empfehlen [12].

Eine allogene Blutstammzelltransplantation wird in dieser Gruppe heute nicht mehr als Standard empfohlen, ist aber bei Patienten in gutem Allgemeinzustand nach Abwägung der individuellen Risiken und der Verfügbarkeit eines optimal passenden Spenders zur Konsolidierung nach initialem Ansprechen oder bei initial refraktärer Erkrankung als Rescue-Verfahren zu diskutieren [41].

Zweitlinientherapie bei Rückfall oder refraktärer CLL:

Behandlungsmöglichkeiten bei einem ersten Rückfall sind eine Wiederholung der Erstlinientherapie oder der Wechsel zu einer Alternativtherapie. Nach primärer Chemo-Immuntherapie wird im Allgemeinen eine zweite Chemo-Immuntherapie durchgeführt, sofern die Dauer des ersten Ansprechens mehr als 24 bis 36 Monate (**CLL-Spätrezidiv**) beträgt [38, 41]. Bei einem zweiten oder späteren Rezidiv, bei denen die Dauer des Ansprechens oft kürzer ausfällt, können ein palliativer Ansatz oder neue Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden [38, 41].

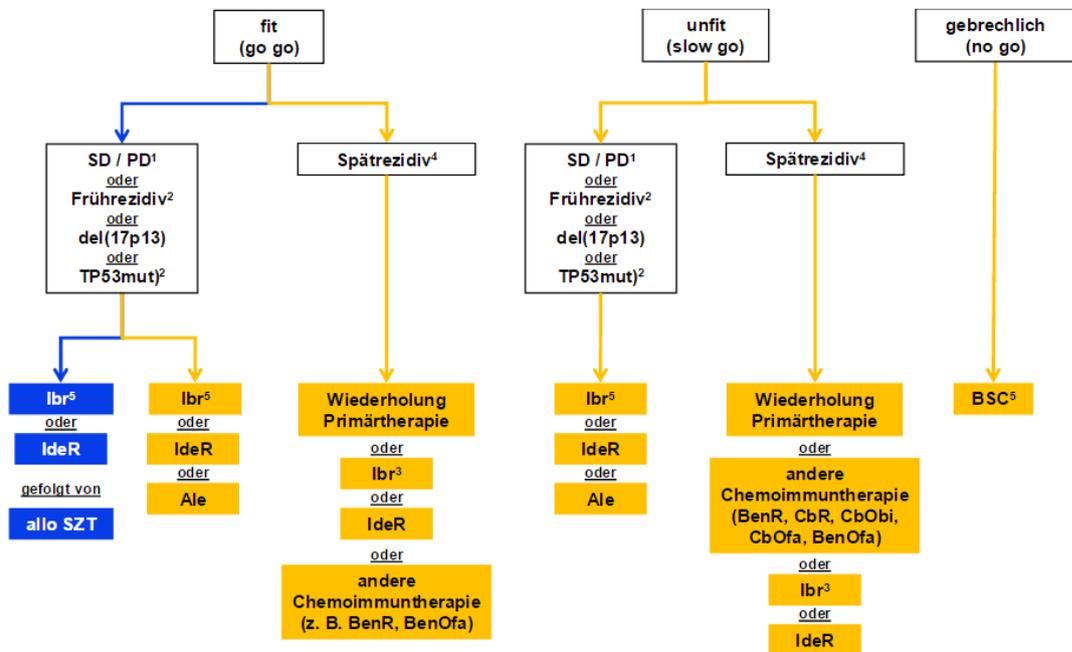
Patienten mit **refraktärer CLL** oder kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung (**CLL-Frührezidiv** - innerhalb von 2 - 3 Jahren) und/oder der Mutation 17p-Deletion, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an und überleben nur relativ kurz (mittlere Gesamtüberlebenszeit 1 - 2 Jahre). Diese Patienten sollen bereits im **ersten Rezidiv** nach aktueller Therapieempfehlung Ibrutinib, eine Kombinationstherapie von Rituximab mit Idelalisib oder Alemtuzumab erhalten [38].

Neben der Wirksamkeit ist die Berücksichtigung behandlungsbedingter Komplikationen ein zusätzlicher Aspekt bei der Therapiewahl in der Rezidivsituation. Die häufigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit bei CLL-Patienten sind Infektionen, hauptsächlich infolge einer Hypogammaglobulinämie [42, 43]. Die Behandlung mit Immunsuppressiva wie Purinanaloga und monoklonalen Antikörpern erhöht mit der Zeit das Infektionsrisiko, insbesondere bei stark vorbehandelten Patienten mit aktiver Erkrankung [42].

CLL steht zudem häufig im Zusammenhang mit Autoimmunphänomenen, darunter am häufigsten mit der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA); Immuno-thrombozytopenie, Purpura und Erythroblastopenie hingegen werden seltener beobachtet [42, 44]. Weiterhin hat sich herausgestellt, dass unter Chlorambucil- oder Fludarabin-Monotherapie häufiger eine AIHA als unter einer Kombinationstherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid auftritt [42].

Bei der CLL-Therapie kann eine Vielzahl von arzneimittelbedingten Toxizitäten auftreten [45]. So führte eine Behandlung mit Rituximab zu einer symptomatischen Hypogammaglobulinämie, die eine intravenöse Gabe von Immunglobulin (IVIG) erforderlich machte. Weitere, mit Rituximab im Zusammenhang stehende Arzneimitteltoxizitäten, sind Auftreten von Infektionen der Grade 3 und 4, Neutropenien, Reaktivierung einer latenten Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion, das Auftreten von Plattenepithel-Hautkarzinomen und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie [46]. Ofatumumab und Alemtuzumab können schwere unerwünschte Ereignisse wie infusionsbedingte Reaktionen, HBV-Reaktivierung und progressive multifokale Leukenzephalopathie verursachen [47, 48].

Die langfristig entstehenden und der Chemotherapie zugeschriebenen bösartigen Zweiterkrankungen können eine weitere Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei CLL darstellen [49, 50].



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung;

² Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren;

³ zur Methodik siehe Kapitel 3.2. Diagnostik;

⁴ Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren;

⁵ Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab

Quelle: [38]

Abbildung 3: Zweitlinientherapie der CLL

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.

Die chemoimmuntherapeutischen Optionen zur Versorgung von refraktären und rezidivierten CLL-Patienten und von Patienten in der Erstlinientherapie und im Rezidiv, bei denen eine 17p-Deletion vorliegt, sind bisher unzureichend.

Aufgrund der mit einer CLL einhergehenden Zytopenien und eingeschränkten Produktion von normalem Immunglobulin ist die CLL eine lebensbedrohliche Erkrankung. CLL-Patienten haben ein hohes Morbiditäts- und Sterberisiko, verursacht durch krankheitsbedingte Infektionen. Die Häufigkeit von schweren Infektionen, die eine stationäre Behandlung mit intravenösen Antibiotika erfordern, ist bei Patienten mit Fludarabin-resistenter CLL/SLL mit 89 % sehr hoch [51]. Im weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auch Neutropenien infolge von Knochenmarksbefall und/oder zytotoxischer Therapien das infektionsbedingte Morbiditäts- und Sterberisiko steigern. Auch scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit neueren Purinanaloga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen [52].

Die CLL kann aufgrund der krankheitsbedingten Symptome wie Fatigue, rezidivierende Infektionen, Anämien, therapiebedingte unerwünschte Ereignisse sowie aufgrund der psychischen, sozioökonomischen und funktionellen Einschränkungen, erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Die CLL ist generell nicht heilbar (nur ein kleiner Anteil von Patienten, die für eine aggressive Therapie geeignet sind, können potentiell durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden), so dass eine Behandlung zwar die Anzeichen und Symptome lindert, Rückfälle aber zu erwarten und unausweichlich sind. Die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL stellt aufgrund einer im Gegensatz zur Erstlinientherapie kürzeren Überlebensdauer und des begrenzten progressionsfreien Überlebens der bislang etablierten Therapieverfahren eine Herausforderung dar (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Ansprechraten und Progressionsfreies Überleben bei therapieerfahrenen CLL-Patienten in Abhängigkeit zur Anzahl Vortherapien für zugelassene Therapieregime

Therapie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Vortherapie (Median)	Gesamtansprechen (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate)
Alemtuzumab [53]	105	2	43	7,0
Bendamustin/Rituximab [54]	78	2	59	15,2
Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab [55]	276	1	70	30,6
Fludarabin/Cyclophosphamid [55]	276	1	58	20,6
CLL: Chronische lymphatische Leukämie				

Nur wenige Patienten können langfristig und dauerhaft mit einem Progressionsfreien Überleben (PFS) von mehr als zwei Jahren von den verfügbaren Therapien mit einem oder mehreren Wirkstoffen profitieren. Nach BR-Therapie lag das mediane PFS bei 15,2 Monaten und nach FCR-Therapie bei 30,6 Monaten (Tabelle 3-8). Das mediane Überleben der Patienten mit 17p-Deletion liegt mit den bisherigen Therapien bei 32 Monaten [2].

Stilgenbauer und Kollegen haben rezidierte Patienten mit 17p-Deletion, der TP53-Mutation sowie Fludarabin-resistenter CLL und Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf eine intensive Behandlung (z. B. FCR) als Gruppe mit extrem hohem Risiko identifiziert; die Lebenserwartung dieser Patientengruppe liegt mit Standardtherapie bei weniger als zwei bis drei Jahren [28]. Auch für *therapienaive behandlungsbedürftige* Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation stellt die Auswahl einer geeigneten Therapie eine Herausforderung dar, da diese Patienten eine niedrigere Ansprechraten und kürzeres Progressionsfreies sowie Gesamtüberleben nach Chemotherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab) haben (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Ansprechraten bei therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion

Therapie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Vortherapie (Median)	Gesamtansprechen (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate)
Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab [56]	29	0	68	11,3
Fludarabin/Cyclophosphamid [56]	22	0	34	6,5
Bendamustin/Rituximab [57]	8	0	38	7,9
Alemtuzumab [58]	11	0	64	10,7
Chlorambucil [58]	10	0	20	2,2
CLL: Chronische lymphatische Leukämie				

Im Juli 2014 wurde der Wirkstoff Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, zugelassen. Die Zulassungsstudie verglich in einer 2:2:1 Randomisierung den Einsatz von Obinutuzumab/Chlorambucil (GClb) gegen Rituximab/Chlorambucil (RClb) und Chlorambucil (Clb) alleine. Obwohl das Risiko für Krankheitsprogression und Tod im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm und Clb-Arm in den meisten Subgruppen verringert war, zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion kein signifikanter Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm. [59]. Somit deckt auch die Kombination Obinutuzumab/Chlorambucil **nicht** den therapeutischen Bedarf für therapienaive, behandlungsbedürftige Patienten mit 17p-Deletion. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit Nachweis einer 17p13-Deletion bzw. einer TP53-Mutation entweder Ibrutinib, eine Kombinationstherapie von Idelalisib mit Rituximab oder eine Monotherapie mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab [38].

Alemtuzumab weist einen belegten Effekt bei Patienten mit zytogenetischen Hochrisikomarkern wie Deletionen der Chromosomen 11 und 17 sowie der TP53-Mutation auf. In einer randomisierten Studie wurde Alemtuzumab gegen Chlorambucil getestet. Alemtuzumab erzielte bessere Gesamtansprechraten (ORR) und komplette Ansprechraten (CR), ein überlegenes PFS mit einer 42 % Risikoreduktion für Progress oder Tod ($p = 0,0001$) sowie eine signifikant längere mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression ($p < 0,0001$). Allerdings besteht für Alemtuzumab zur Behandlung der CLL in Europa **keine Zulassung** mehr, da der Hersteller Genzyme diese zurückgezogen hat. Somit ist die Substanz außerhalb eines Härtefallprogrammes zur Behandlung der CLL nicht mehr frei verfügbar.

Die Datenlage zu Idelalisib hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen ist noch unreif, was sich auch in der Befristung des G-BA-Beschlusses für Idelalisib widerspiegelt [60, 61]. Das grundsätzliche Problem der aktuellen zytostatischen Therapieoptionen ist, dass sie mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter erschöpft. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen. Die langfristige Entstehung von bösartigen Zweiterkrankungen wird ebenfalls den Chemotherapien zugeschrieben und stellt einen weiteren wichtigen Aspekt dar, der neue therapeutische Optionen notwendig macht [49, 50].

Tabelle 3-10: Rate an unerwünschten Ereignissen bei vorgehandelten Patienten mit CLL

Nebenwirkungen	Bendamustin/Rituximab [54] (%)	Fludarabin/Cyclophosphamid /Rituximab [55] %
Thrombozytopenie	28	11
Anämie	17	12
Neutropenie	23	42
Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen	19	26
Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen	37	51

In der **Erstlinientherapie**, als auch in der **Rezidivtherapie** besteht mit den bislang etablierten Therapien ein ungedeckter Bedarf für zielgerichtete Therapien, die auch bei Vorhandensein einer 17p-Deletion wirksam sind, ohne das Auftreten von 17p-Deletion-Subklonen zu begünstigen.

Auch für Patienten mit **rezidivierter oder refraktärer CLL** bieten die etablierten Therapien nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten die auf die Therapie nicht ansprechen oder deren Erkrankung unter der Therapie fortschreitet, für Patienten mit Frührezidiv nach Erstlinientherapie (< 24 - 36 Monate) und für Patienten, die eine Chemotherapie nicht vertragen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Der oben skizzierte Bedarf soll durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden. Er soll in erster Linie das Gesamtüberleben der Patienten bei einer guten Verträglichkeit der Therapie verbessern und er soll Patienten mit einer 17p-Deletion eine Therapieoption bieten. Dieses Potenzial von Ibrutinib wird auch von der Fachgesellschaft DGHO bereits gesehen, die Ibrutinib im November 2014 als Empfehlung in die DGHO-Leitlinie aufgenommen wurde [38].

Ibrutinib greift mit einem völlig neuen Wirkmechanismus in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung ein. Er ist der erste Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, der zielgerichtet angreift und so als eine neue Option für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbar ist. Als oral einzunehmendes kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den intravenös zu applizierenden Immuntherapien bestehend aus Antikörpern.

Ibrutinib hat das Potenzial den oben skizzierten therapeutischen Bedarf der therapie-naiven und rezidivierten/refraktären Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und den der rezidivierten und refraktären CLL-Patienten zu decken. Ibrutinib hat aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der hohen Wirksamkeit bereits als Monosubstanz (keine Kombination mit einem monoklonalen Antikörper obligat vorgeschrieben) bereits heute einen hohen Stellenwert in der Versorgung.

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.

Der G-BA macht in den tragenden Gründen zum Beschluss von IMBRUVICA® in der Bewertung als Orphan Drug Angaben zur Anzahl Patienten mit CLL in der Zielpopulation [62]. Der G-BA legt in seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Bei den genannten Spannen berücksichtigt das IQWiG die Unsicherheiten in der Datenlage, die sich auch in den bei der Herleitung der Patientenzahlen enthaltenen minimalen und maximalen Werte widerspiegeln. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist nach Ansicht des G-BA eine präzisere Angabe nicht möglich.

Janssen-Cilag akzeptiert grundsätzlich die vom IQWiG ermittelte und vom G-BA beschlossene Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. In den folgenden Abschnitten macht Janssen-Cilag die geforderten Angaben, zum Teil unter Berücksichtigung der Kritik vom IQWiG, zur Inzidenz und zur Prävalenz.

Die WHO-Klassifikation der hämatologischen Erkrankungen beschreibt die CLL¹ als indolentes (lymphozytisches) Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist [63]. Weiterhin unterscheidet die WHO-Klassifikation neben der CLL noch eine Unterform, das *Small Lymphocytic Lymphoma* (B-SLL, Kleinzelliges B-Zell-Lymphom), das im Wesentlichen einer CLL entspricht, bei dem der Lymphknotenbefall ganz im Vordergrund steht, ohne dass es zu einer höhergradigen Manifestation im Blut (Leukämie) kommt (gewissermaßen eine nicht-leukämisch verlaufende CLL).

Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der CLL liegen für Deutschland nicht vor. Aus diesem Grund muss die Inzidenz und Prävalenz der CLL aus verschiedenen Quellen hergeleitet werden.

¹ ICD-10 Klassifikation für CLL: (International Classification of Diseases [ICD]-10 C91.1 chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell Typ)

Inzidenz

Die identifizierten Inzidenz-/Neuerkrankungsraten der CLL für Deutschland stammen aus Krebsregistern in Deutschland (Tabelle 3-11) und zeigten eine Spanne von 3,88 bis 4,85 pro 100.000 Einwohner. Diese Inzidenz-/Neuerkrankungsraten entsprechen einer Anzahl von 3.150 - 3.938 Patienten, die in 2014 neu in Deutschland an einer CLL erkrankt sind (Tabelle 3-11).

Da die CLL eine Subgruppe der Leukämien ist, kann die Zahl der neuerkrankten Patienten mit CLL auch anhand der Anzahl der Neuerkrankungen an Leukämien berechnet werden. Dazu wird die Anzahl der Neuerkrankungen an Leukämien angegeben (Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13), sowie der Anteil der CLL an dieser Erkrankung (Tabelle 3-14). Daraus ergibt sich eine Anzahl neuerkrankter CLL-Patienten von 4.477 (rund 37 % [64] von 12.100) in 2014 oder eine Neuerkrankungsrate von 5,51 pro 100.000 Einwohner in Deutschland.

Aus der Gesamtbetrachtung von Studien und dem Anteil CLL an Leukämien ergibt sich eine Spanne für die Neuerkrankungsrate aus deutschen Quellen von 3,88 - 5,51 CLL-Patienten pro 100.000 Einwohner. In absoluten Zahlen beläuft sich die Zahl der Neuerkrankungen an CLL in Deutschland auf 3.150 - 4.477 Patienten in 2014.

Tabelle 3-11: Studien zur Inzidenz der CLL/SLL

Referenz/Land	Studiendesign/Zeitrahmen	Patienten (n)	Ergebnisse Inzidenz pro 100.000 (ESR)
Deutsche Quellen			
klinisches Krebsregister Regensburg, 2013, Deutschland [65]	bevölkerungsbezogenes regionales klinisches Register (2002 - 2012)	Basis: 2 Mio. Einwohner	CLL: 3,88
Krebsregister München, 2014, Deutschland [66]	Bevölkerungsbezogenes regionales Register (1998 - 2012)	Basis: 4,5 Mio. Einwohner	CLL: 4,85 (roh); 3,4 (ESR)
			Männer: 5,7 (roh); 4,5 (ESR)
			Frauen: 4,0 (roh); 2,3 (ESR)
Landeskrebsregister aus sechs deutschen Bundesländern [67]	6 Krebsregister (2001 - 2010)	n = 7.297 (CLL) n = 640 (SLL) CLL/SLL n = 7.937	CLL: 4,12
			Männer: 5,67
			Frauen: 2,94
Spannweite der Inzidenz der CLL je 100.000: 3,88 - 4,85			
ESR: Altersstandardisiert nach Europastandard ab 2002 erweitertes Einzugsgebiet von 2,51 auf 3,96 Mio., ab 2007 von 3,96 auf 4,52 Mio. berücksichtigt			

Im Jahr 2010 erkrankten etwa 11.500 Personen in Deutschland an Leukämie (ICD-10-Code C91 - C95) (Tabelle 3-12). Die Neuerkrankungsrate entspricht einer altersstandardisierten Neuerkrankungsrate (nach Europastandard) von 20,1 (Leukämien) pro 100.000 Personen. Im gleichen Jahr sind 7.246 leukämiebedingte Sterbefälle gemeldet worden (Tabelle 3-12) [64]. Die Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle sowie die Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht sind für die Jahre 2000 - 2008 in Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-12: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten hinsichtlich Leukämien in Deutschland, 2014

	Leukämien		
	2009	2010	2014 ^a
Neuerkrankungen	11.730	11.560	12.100
rohe Erkrankungsrate ^b	29,0	28,4	30,1
standardisierte Erkrankungsrate ^b	20,7	20,1	20,0
a: Geschätzte Zahlen des Robert Koch-Institut b: pro 100.000 Quelle: [64]			

Tabelle 3-13: Anzahl der Neuerkrankungen von Leukämien nach Geschlecht in Deutschland, 2000 - 2008

Jahr	Geschlecht	Anzahl Neuerkrankungen Leukämien (n)	Leukämien (Rate pro 100.000)
2000	Frauen	5.600	9,0
	Männer	5.900	13,4
2001	Frauen	5.550	9,0
	Männer	6.070	13,5
2002	Frauen	5.170	8,5
	Männer	5.890	12,9
2003	Frauen	5.160	8,4
	Männer	6.090	13,1
2004	Frauen	5.300	8,6
	Männer	6.000	12,7
2005	Frauen	5.290	8,5
	Männer	6.150	12,7
2006	Frauen	5.070	8,1
	Männer	6.230	12,8
2007	Frauen	5.220	8,2
	Männer	6.180	12,3
2008	Frauen	5.080	7,9
	Männer	6.340	12,4
Quelle: [64, 68]			

CLL als eine Unterform der Leukämien

Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt in seiner Erhebung „Krebs in Deutschland“ die Anteile verschiedener Subtypen der Leukämien an. Der Anteil der neuerkrankten Personen mit CLL betrug an der Gesamtzahl aller Leukämiearten zwischen 2009 und 2010 37 % [64, 68] (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 - 95, Deutschland, 2009 - 2010

	ALL	CLL	AML	CML	Sonstige
Männer	7 %	40 %	20 %	8 %	24 %
Frauen	8 %	34 %	23 %	9 %	24 %
Gesamt (nach Geschlecht gewichteter Mittelwert)	-	37 %	-	-	-

ALL: Akute lymphatische Leukämie (ICD-10 C91.0); CLL: Chronische lymphatische Leukämie (ICD-10 C91.1); AML: Akute myeloische Leukämie (ICD-10 C92.0); CML: Chronische myeloische Leukämie (ICD-10 C92.1)
Quelle: [64, 68]

Prävalenz

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde zunächst in einer Handsuche im Internet nach Veröffentlichungen mit Angaben zur Epidemiologie der CLL gesucht. Es wurden in der Recherche nur zwei Publikationen mit Angaben für Deutschland identifiziert (Tabelle 3-15), die eine Schätzung der Prävalenz von CLL berichten. Die dort beschriebene Prävalenz basiert in beiden Studien auf einer Krankenkassendatenanalyse, in denen mehrere Millionen Versicherte verschiedener Krankenkassen ausgewertet wurden. Danach liegt die Prävalenz zwischen 4,53 - 4,95 pro 10.000 Einwohner. Diese berichteten Prävalenzraten würden bei einer Bevölkerung von 81.119.000 Einwohnern in Deutschland einer Anzahl von 36.782 - 40.193 Patienten mit CLL im Jahr 2014 entsprechen. Die in den beiden Publikationen gemachten Prävalenzraten stammen aus dem Jahr 2000 [69] und aus den Jahren 2007/2008 [70].

Tabelle 3-15: Studien zur Prävalenz von CLL

Referenz / Land	Studiendesign/ Zeitraumen	Patienten (n)	Ergebnisse Prävalenz pro 100.000
Reis et al., 2006 [69]	Krankenkassendatenanalyse, 2000	CLL: n = 3.226	45,3
Blankart et al., 2013, Deutschland [70]	Krankenkassendatenanalyse, (2007 - 2008)	CLL: n = 4.198	49,5

CLL: Chronische lymphatische Leukämie
Spannweite der CLL je 100.000: 45,3 - 49,5

CLL als eine Unterform der Leukämien

Als weitere Quelle zur Ermittlung der Prävalenz wurden Angaben des RKI verwendet. Der Anteil der Patienten mit CLL an der Gesamtzahl aller Leukämien betrug zwischen 2009 und 2010 37 % [64, 68] (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-16: CLL als Anteil der Leukämien; 5-Jahresprävalenzen an Leukämien in Deutschland im Jahr 2012

5-Jahresprävalenz Leukämien Männer	22.700
5-Jahresprävalenz Leukämien Frauen	16.400
5-Jahresprävalenz Leukämien gesamt	39.100
Bevölkerung 2012:	80.523.700
Anteil Leukämien je 100.000 Einwohner	48,56
Anteil CLL (37 % des Anteils Leukämien) je 100.000 Einwohner	17,97
Quelle: [64, 68]	

Die Betrachtung der 5-Jahresprävalenz der CLL als einer Unterform der Leukämie führt eher zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz, da sie mit 17,97/100.000 weit unterhalb der Angaben der diagnostizierten und tatsächlich behandelten Patienten aus den Kassendaten [69, 70] mit einer Prävalenz der CLL von 45,3 - 49,5/100.000 liegt (Tabelle 3-15).

Aussagen zum Anteil Patienten mit einer 17p-Deletion an den unbehandelten Patienten mit CLL basieren auf publizierten Daten, die in Tabelle 3-17 gelistet sind.

Tabelle 3-17: Prävalenz von 17p-Deletion in Patienten mit CLL

Referenz	Studiendesign/Zeitraum	Patienten (n)	Prävalenz 17p-Deletion
Döhner et al., 2000 [15]	prospektive Studie (1990 - 1998)	n = 325 (CLL)	7 %
Chevallier et al., 2002 [71]	retrospektive Studie (1987 - 1997)	n = 123 (CLL)	7 %
Catovsky et al., 2007 [72]	multizentrische RCT	n = 777 (CLL)	6 %
Hillmen et al., 2007 [58]	RCT	n = 297 (CLL)	7,5 % (7,2 % - 7,7 %)
Kienle et al., 2010 [73]	unizentrische CLL Kohorten Studie	n = 151	11,9 % - 12,4 %
Tjonnfjord et al., 2012 [74]	prospektive Studie (2007 - 2009)	n = 236	7 %
Hallek et al., 2010 [56]	RCT, Phase III (2003 - 2006)	n = 122	7 % - 10 % (8,5 %)
Hallek et al., 2013 [75]	Review	n. a.	5 % - 8 %

Referenz	Studiendesign/Zeitrahmen	Patienten (n)	Prävalenz 17p-Deletion
Stilgenbauer et al., 2014, Deutschland [76]	prospektive RCT (2003 - 2006)	n = 817 (CLL)	8,3 % (8,2 % - 8,4 %); 80 % aller Patienten mit 17p-Deletion haben eine TP53-Mutation; folglich haben 4,8 % eine TP53-Mutation ohne 17p-Deletion
n. a.: Nicht angegeben; RCT, Randomisierte klinische Studie			

Erstlinien-Therapien

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die einen symptomatischen Verlauf zum Zeitpunkt der Diagnose oder zu einem späteren Zeitpunkt aufweisen, werden folgende Schritte vorgenommen:

Bestimmung derjenigen Patienten, die bei Diagnose eine asymptomatische bzw. inaktive Erkrankung aufweisen und demnach zunächst keine Erstlinien-Therapie erhalten. Nach den aktuellen Leitlinien besteht eine Therapieindikation allgemein im Binet-Stadium C sowie im Binet-Stadium B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [38]. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass einige Patienten in den Binet-Stadien A und B eine Therapie erhalten können. Eine Marktforschungsstudie [77] hat Daten zu diesen Anteilen erarbeitet. In dieser Studie erhielten 4 % aller Patienten in Binet-Stadium A, 45 % aller Patienten in Binet-Stadium B und 86 % aller Patienten in Binet-Stadium C eine Erstlinien-Therapie.

Folgt man den Angaben der Studie von Zöllner et al. [77] kann man die Anteile derjenigen Patienten, die in den jeweiligen Binet-Stadien behandelt worden sind mit dem Anteil der Binet-Stadienverteilung multiplizieren und erhält dann die Anteile der Patienten insgesamt, die behandelt worden sind. Zum Beispiel aus dem Anteil der Patienten von Binet-Stadium A (44 %) erhielten 4 % eine Behandlung [77]. Die Anteile der so berechneten Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhielten sind in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie

Binet-Stadium	Verteilung bei Diagnose (%) (für 1% fehlen die Angaben)	behandelte Patienten nach Binet-Stadium (%)	Patienten, die eine Erstlinien-Therapie bei Diagnosestellung bekommen könnten (%)	Patienten mit asymptomatischer CLL (<i>watch & wait</i>)(%)
A	44	4	1,8	42,2
B	33	45	14,9	18,2
C	22	100	22	0
Insgesamt	99	23,4	38,6	61,4
Quelle: [77]				

Obwohl die Studie von Zoellner et al. [77] für Binet-Stadium C angibt, dass nur 86 % eine Behandlung bekamen, wurde in der vorliegenden Berechnung angenommen, dass alle Patienten im Binet-Stadium C behandelt werden.

Aus oben genannten Berechnungen kann demnach davon ausgegangen werden, dass ca. 61,4 % der neu diagnostizierten Patienten zunächst keine Behandlung erhalten, bzw. einen zunächst asymptomatischen Krankheitsverlauf aufzeigen und im Patientenpool *watch & wait* bis zu einer Progression bleiben.

Prävalenz und Inzidenz der CLL

Die Anzahl der an CLL erkrankten Patienten und die Gesamtbevölkerung sind in Tabelle 3-19 dargestellt. Für Inzidenzen und Prävalenzen wurden sowohl die Ergebnisse der veröffentlichten Studien sowie auch der Anteil der CLL an Leukämien berücksichtigt. Für die Untergrenze der Prävalenz wurde der Wert aus dem Anteil CLL an Leukämien des RKI verwendet: 18,6/100.000 (Tabelle 3-16), für die Obergrenze der Prävalenz der höchste berichtete Wert (Prävalenz der CLL 49,5/100.000, [70] (Tabelle 3-15)).

Tabelle 3-19: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

	Prävalenz			Inzidenz		
Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016	81.579.000			81.579.000		
	Mittelwert	Spanne		Mittelwert	Spanne	
Rate pro. 100.000 Einwohner (Spanne)	34,1	18,6	49,5	4,7	3,88	5,51
Anzahl CLL-Patienten in der Gesamtbevölkerung	27.818	15.174	40.382	3.834	3.165	4.495
Anzahl CLL-Patienten in der GKV-Population (86,97 %)	24.193	13.197	35.120	3.334	2.753	3.909

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.

Durch den steigenden Anteil der Älteren in der deutschen Gesellschaft wird davon ausgegangen, dass die absolute Anzahl der Patienten mit CLL schon aufgrund des demografischen Wandels über die nächsten Jahre zunimmt, da der Hauptanteil (> 70 %) der Patienten mit CLL älter als 65 Jahre ist (Tabelle 3-20). Die Werte basieren auf den in Tabelle 3-19 gemachten Angaben.

Tabelle 3-20: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre

Jahr	Bevölkerungsstand	Inzidenz	Prävalenz CLL	Prävalenz CLL	Prävalenz CLL
		(Mittelwert)	(Mittelwert)	(Minimum)	(Maximum)
2016	81.579.000	3.834	27.818	15.174	40.382
2017	81.757.000	3.949	28.736	15.629	41.593
2018	81.879.000	4.067	29.598	16.098	42.841
2019	81.945.000	4.189	30.486	16.581	44.126
2020	81.953.000	4.315	31.400	17.078	45.450

Quelle: [78]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten (86,97 %) in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<i>Ibrutinib</i>	5.755 (2.529 - 8.981)	5.000 (2.200 - 7.800)
<i>Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</i>	288 (230 - 346)	250 (200 - 300)
<i>erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie</i>	5467 (2.300 - 8.635)	4.750 (2.000 - 7.500)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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.

Für die CLL-Zielpopulation ist die gesamte Datenlage mit Unsicherheiten behaftet, so dass auch die ermittelte GKV-Population mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist.

Auf Basis der G-BA Beschlüsse zu Ibrutinib und Idelalisib bewegt sich die Größenordnung der GKV-Zielpopulation erwachsener CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie zwischen 2.000 und 7.500 Patienten [61, 79]. Diese Spanne ergibt sich aus den Angaben zur Zielpopulation aus den Dossiers zur Nutzenbewertung von Ibrutinib und Idelalisib [80, 81].

Gemäß Dossiervorlage sollen sich die Angaben auf einen 1-Jahreszeitraum beziehen. Entsprechend wurde auf Basis der 1-Jahresprävalenz die Größenordnung der Zielpopulation im Dossier von Ibrutinib zwischen 2104 und 3686 eingeschätzt [81]. Im Dossier zu Idelalisib wurde hingegen auch eine 5-Jahresprävalenz zur Schätzung der Zielpopulation herangezogen, wodurch die obere Grenze der Zielpopulation in den Beschlüssen zu Ibrutinib und Idelalisib gebildet wurde [61, 79, 80]. Auch wenn es nicht der Aufforderung der Dossiervorlage entspricht, verwendet Janssen-Cilag die Angaben zur 5-Jahresprävalenz in der oben aufgeführten Tabelle als Obergrenze für die Zielpopulation. Unter Berücksichtigung der 5-Jahresprävalenz kann sich der obere Wert der Spanne zwischen dem von Janssen-Cilag ermittelten Angaben und der vom IQWiG neu gebildeten Spanne von 2.104 bis 7.766 bewegen [82].

Auf Basis des G-BA Beschlusses zu Ibrutinib bewegt sich die Größenordnung der GKV-Zielpopulation für die Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, zwischen 200 und 300 Patienten [79]. Tabelle 3-22 gibt den Anteil GKV-Versicherter Personen in Deutschland im Jahr 2015 an.

Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015

	2015
Gesamtbevölkerung in Deutschland	81.292.400
GKV-Versicherte insgesamt	70.701.754
Anteil GKV Versicherter (%)	86,97 %
Quelle: [78, 83]	

Die aktuellste Angabe zum Anteil GKV-Versicherter ist für das Jahr 2015, welches als Berechnungsgrundlage angeführt wird. Unter Berücksichtigung dieser Versichertengröße (86,97 %) und der geschätzten Bevölkerungszahl für das Jahr 2016 (n = 81.579.000) wurde der Anteil der GKV-Population in der Zielpopulation hergeleitet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) für das Jahr 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV Mittelwert (Minimum - Maximum)	
Ibrutinib	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Erheblicher Zusatznutzen	250	
			200	300
Ibrutinib	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie Chemotherapie	Beträchtlicher Zusatznutzen	3.569	
			1.503	5.635
Ibrutinib	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie keine Chemotherapie	Erheblicher Zusatznutzen	1.181	
			497	1.865

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen beruht auf den G-BA-Beschlüssen zu Ibrutinib und Idelalisib. Weiter oben wurde bereits ausgeführt, dass die vom G-BA bestimmte obere Spanne für Patienten mit vorbehandelter CLL in Höhe von 7.500 Patienten auf den Angaben des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Idelalisib beruht, die hier entgegen der Anforderungen der Dossievorlage eine 5-Jahresprävalenz und nicht die Anzahl therapiebedürftiger Patienten innerhalb eines Jahres berichten. Da diese Anzahl bereits im Beschluss des G-BA veröffentlicht wurde, wird die Größe der Zielpopulation dieses Dossiers zur Nutzenbewertung aus dem Mittelwert dieser Spanne abgeleitet [61, 79]. Um den Anteil Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die noch für eine Chemotherapie in Frage kommen und die nicht mehr für eine Chemotherapie in Frage kommen zu identifizieren, wurden drei Erhebungen herangezogen.

In diesen Erhebungen wurden erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie in zwei Gruppen eingeteilt:

- Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie, die eine Chemotherapie erhalten hatten
- Erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie, die keine Chemotherapie erhalten hatten.

Eine Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology sowie eine weitere Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien iOMEDICO (TLN) und eine Auswertung der Deutschen CLL-Studiengruppe wurden für die Ermittlung der oben genannten Populationen herangezogen [84-86].

Bei der Analyse der Daten aus GermanOncology wurden Patienten mit gesicherter Diagnose einer chronisch lymphatische Leukämie der B-Zellreihe (B-CLL) ausgewertet. Die Patienten wurden nach Therapieverhalten ausgewertet, es erfolgte die Verteilung der Therapien in den jeweiligen Therapielinien (1 - 9). Für die Angaben in Tabelle 3-30 wurden nur die Therapielinien 2 - 9 betrachtet. Der Anteil der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten (72 %) bzw. die keine Chemotherapie erhalten hatten (28 %) wurde aus den verabreichten Therapien der Therapielinien 2 - 9 abgeleitet [86, 87].

Eine weitere Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN), das 369 therapielinien-spezifische Patienten mit CLL umfasst, ergibt für die Verteilung derjenigen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten (83 %) und die keine Chemotherapie erhalten (17 %) eine ähnliche Verteilung in den Therapielinien 2 - 3 [84, 87].

Ebenso wurde eine Auswertung der DCLLSG (Deutsche CLL-Studiengruppe) eingeschlossen. Es standen 560 Therapien ab der zweiten Therapielinie bis zur 14. Therapielinie von Patienten zur Verfügung, die explizit an keiner klinischen Studie teilgenommen haben. 75 % bekamen eine Chemotherapie, 25 % bekamen keine Chemotherapie [85, 87].

Die gemittelten Werte aus den drei genannten Analysen ergeben folglich für diejenigen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, einen Anteil von 75 % und für diejenigen Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, von 25 %. Daraus folgt, dass sich die 4.750 (2.000 - 7.500) Patienten mit CLL aus Tabelle 3-21 zu 75 % ergo 3.569 (1.502 - 5.635) Patienten in die Population derjenigen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, und zu 25 % ergo 1.181 (497 - 1.865) Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, verteilen.

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 Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur über die Datenbank Pubmed [88], als auch graue Literatur aus den Datenbanken der Krebsregister und veröffentlichten Berichten, und die aktuelle Leitlinien in Deutschland zur Behandlung der CLL, durchsucht. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der CLL bewertet.

Die Selektion relevanter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Einschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Alle Abstracts, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die Abstracts wurden gesichtet und die relevanten Artikel im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des CLL in Deutschland gesichtet.

- Einschlusskriterien: deutsche und englische Literatur, genaue Angaben der Methoden, des Patientenkollektivs, Zeiträume der Erhebung/Studie, angegebene Definitionen der Variablen, wie z. B. Binet-Stadien, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS), Fitness-Status, Subgruppen (17p-Deletion), Therapien.
- Schlüsselwörter: Inzidenz, Prävalenz, Überleben, Purinanaloga, Progressionsfreies Überleben, komplettes Ansprechen (*Complete Response*), partielles Ansprechen (*Partial Response*), Gesamtüberleben (*Overall Survival*), refraktär (Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie), chronische lymphatische Leukämie, kleinzelligen B-Zell-Lymphom.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Internetseite des Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [89], sowie die von IQWiG empfohlene Quelle: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [90] konsultiert.

Für die Identifikation von weiteren Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des RKI [68, 91] sowie GLOBOCAN [92] konsultiert und das Internet nach weiteren Quellen durchsucht.

Für die Einteilung in die unterschiedlichen Populationen (Chemotherapie geeignet und nicht geeignet) wurden drei Analysen herangezogen: Zum einen eine Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology sowie zum anderen eine Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien von IOMEDICO (TLN) und des Studienregister CLL [84-86].

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. Shanshal M. & Haddad R. Y. 2012. Chronic lymphocytic leukemia. Disease-a-month : DM 58(4): 153-167.
2. Zenz T., Mertens D., Kuppers R., Dohner H. & Stilgenbauer S. 2010. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews. Cancer 10(1): 37-50.
3. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., Hillmen P., Keating M. J., Montserrat E., Rai K. R., Kipps T. J. & International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 111(12): 5446-5456.
4. Müller-Hermelink N., Braumuller H., Pichler B., Wieder T., Mailhammer R., Schaak K., Ghoreschi K., Yazdi A., Haubner R., Sander C. A., Mocikat R., Schwaiger M., Forster I., Huss R., Weber W. A., Kneilling M. & Rocken M. 2008. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis. Cancer cell 13(6): 507-518.
5. Rawstron A. C. & Hillmen P. 2010. Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis. Best practice & research. Clinical haematology 23(1): 61-69.
6. 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.
7. Harris N. L., Jaffe E. S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H. K., Vardiman J., Lister T. A. & Bloomfield C. D. 1999. The 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 10(12): 1419-1432.
8. Gaidano G., Foa R. & Dalla-Favera R. 2012. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. The Journal of clinical investigation 122(10): 3432-3438.
9. Cuneo A., Cavazzini F., Ciccone M., Dabusti M., Cibien F., Daghia G., Sofritti O., Viglione G.M. & Rigolin G. M. 2009. Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. Hematology Meeting Reports 3(3): 86-90.

10. Oscier D., Dearden C., Eren E., Fegan C., Follows G., Hillmen P., Illidge T., Matutes E., Milligan D. W., Pettitt A., Schuh A., Wimperis J. & British Committee for Standards in Haematology. 2012. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 159(5): 541-564.
11. Liso V. & Rizzi R. 2009. The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports* 3(3): 93-96.
12. Eichhorst B., Dreyling M., Robak T., Montserrat E., Hallek M. & Group Esmo Guidelines Working. 2011. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22 Suppl 6: vi50-54.
13. Zelenetz A. D., Gordon L. I., Wierda W. G., Abramson J. S., Advani R. H., Andreadis C. B., Bartlett N., Bellam N., Byrd J. C., Czuczman M. S., Fayad L. E., Fisher R. I., Glenn M. J., Harris N. L., Hoppe R. T., Horwitz S. M., Kelsey C. R., Kim Y. H., Krivacic S., LaCasce A. S., Nademanee A., Porcu P., Press O., Rabinovitch R., Reddy N., Reid E., Sokol L., Swinnen L. J., Tsien C., Vose J. M., Yahalom J., Zafar N., Dwyer M. & Sundar H. 2014. Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 12(6): 916-946.
14. Dronca R. S., Jevremovic D., Hanson C. A., Rabe K. G., Shanafelt T. D., Morice W. G., Call T. G., Kay N. E., Collins C. S., Schwager S. M., Slager S. L. & Zent C. S. 2010. CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry* 78 Suppl 1: S35-41.
15. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Krober A., Bullinger L., Dohner K., Bentz M. & Lichter P. 2000. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 343(26): 1910-1916.
16. Schnaiter A. & Stilgenbauer S. 2013. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematology/oncology clinics of North America* 27(2): 289-301.
17. Landau D. A., Carter S. L., Stojanov P., McKenna A., Stevenson K., Lawrence M. S., Sougnez C., Stewart C., Sivachenko A., Wang L., Wan Y., Zhang W., Shukla S. A., Vartanov A., Fernandes S. M., Saksena G., Cibulskis K., Tesar B., Gabriel S., Hacohen N., Meyerson M., Lander E. S., Neuberg D., Brown J. R., Getz G. & Wu C. J. 2013. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 152(4): 714-726.
18. Rosenwald A., Chuang E. Y., Davis R. E., Wiestner A., Alizadeh A. A., Arthur D. C., Mitchell J. B., Marti G. E., Fowler D. H., Wilson W. H. & Staudt L. M. 2004. Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response. *Blood* 104(5): 1428-1434.
19. Yee K. W. & O'Brien S. M. 2006. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings* 81(8): 1105-1129.

20. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguët H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M. T., Monconduit M., Belabbes S. & Gremy F. 1981. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48(1): 198-206.
21. Binet J. L., Lepoprier M., Dighiero G., Charron D., D'Athis P., Vaugier G., Beral H. M., Natali J. C., Raphael M., Nizet B. & Follezou J. Y. 1977. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 40(2): 855-864.
22. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P., Chanana A. D., Levy R. N. & Pasternack B. S. 1975. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46(2): 219-234.
23. Brenner H., Gondos A. & Pulte D. 2008. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 111(10): 4916-4921.
24. Pflug N., Bahlo J. & al. et. 2014. Development of a comprehensive prognostic index for patients with CLL. European Hematology Association Meeting 2013.
25. Zenz T., Gribben J. G., Hallek M., Dohner H., Keating M. J. & Stilgenbauer S. 2012. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* 119(18): 4101-4107.
26. Hillmen P. 2011. Using The Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia to Choose Treatment. *American Society of Hematology*: 5.
27. Maddocks K. J. & Lin T. S. 2009. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of hematology & oncology* 2: 29.
28. Stilgenbauer S. & Zenz T. 2010. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*: 8.
29. Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S., Sellars B., Valetto A., Allen S. L., Schulman P., Vinciguerra V. P., Rai K., Rassenti L. Z., Kipps T. J., Dighiero G., Schroeder H. W., Jr., Ferrarini M. & Chiorazzi N. 1998. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *The Journal of clinical investigation* 102(8): 1515-1525.
30. Rodriguez-Vicente A. E., Diaz M. G. & Hernandez-Rivas J. M. 2013. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer genetics* 206(3): 49-62.
31. Deaglio S., Vaisitti T., Aydin S., Bergui L., D'Arena G., Bonello L., Omede P., Scatolini M., Jaksic O., Chiorino G., Efremov D. & Malavasi F. 2007. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential. *Blood* 110(12): 4012-4021.

32. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A., Arcaini L., Campo E., Hermine O., Kluin-Nelemans J. C., Ladetto M., Le Gouill S., Iannitto E., Pileri S., Rodriguez J., Schmitz N., Wotherspoon A., Zinzani P. & Zucca E. 2013. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24(4): 857-877.
33. Foa R., Del Giudice I., Guarini A., Rossi D. & Gaidano G. 2013. Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 98(5): 675-685.
34. Wang L., Lawrence M. S., Wan Y., Stojanov P., Sougnez C., Stevenson K., Werner L., Sivachenko A., DeLuca D. S., Zhang L., Zhang W., Vartanov A. R., Fernandes S. M., Goldstein N. R., Folco E. G., Cibulskis K., Tesar B., Sievers Q. L., Shefler E., Gabriel S., Hacohen N., Reed R., Meyerson M., Golub T. R., Lander E. S., Neuberger D., Brown J. R., Getz G. & Wu C. J. 2011. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 365(26): 2497-2506.
35. Rassenti L. Z., Huynh L., Toy T. L., Chen L., Keating M. J., Gribben J. G., Neuberger D. S., Flinn I. W., Rai K. R., Byrd J. C., Kay N. E., Greaves A., Weiss A. & Kipps T. J. 2004. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 351(9): 893-901.
36. Rassenti L. Z., Jain S., Keating M. J., Wierda W. G., Grever M. R., Byrd J. C., Kay N. E., Brown J. R., Gribben J. G., Neuberger D. S., He F., Greaves A. W., Rai K. R. & Kipps T. J. 2008. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 112(5): 1923-1930.
37. Oscier D., Wade R., Davis Z., Morilla A., Best G., Richards S., Else M., Matutes E., Catovsky D. & Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group U. K. National Cancer Research Institute. 2010. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 95(10): 1705-1712.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie - Leitlinie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/html/index.html>
39. Hallek M. 2015. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 90(5): 446-460.
40. Eichhorst B., Goede V. & Hallek M. 2009. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 50(2): 171-178.

41. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C. & Committee Esmo Guidelines. 2015. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26 Suppl 5: v78-84.
42. Dearden C., Wade R., Else M., Richards S., Milligan D., Hamblin T., Catovsky D., Institute U. K. National Cancer Research, Haematological Oncology Clinical Studies Group & Group Ncri Cll Working. 2008. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 111(4): 1820-1826.
43. Desai S. & Pinilla-Ibarz J. 2012. Front-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 19(1): 26-36.
44. Hodgson K., Ferrer G., Montserrat E. & Moreno C. 2011. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica* 96(5): 752-761.
45. O'Brien S. M., Furman R. R., Byrd J. C. & Smith A. 2014. Clinical roundtable monograph: unmet needs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: integrating a targeted approach. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* 12(1 Suppl 3): 1-13.
46. Casulo C., Maragulia J. & Zelenetz A. D. 2013. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 13(2): 106-111.
47. Skoetz N., Bauer K., Elter T., Monsef I., Roloff V., Hallek M. & Engert A. 2012. Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2: CD008078.
48. Wierda W. G., Padmanabhan S., Chan G. W., Gupta I. V., Lisby S., Osterborg A. & Hx C. D. Study Investigators. 2011. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 118(19): 5126-5129.
49. 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.
50. 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.

51. Perkins J. G., Flynn J. M., Howard R. S. & Byrd J. C. 2002. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 94(7): 2033-2039.
52. Wadhwa P. D. & Morrison V. A. 2006. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in oncology* 33(2): 240-249.
53. Fiegl M., Erdel M., Tinhofer I., Brychtova Y., Panovska A., Doubek M., Eigenberger K., Fonatsch C., Hopfinger G., Muhlberger H., Zabernigg A., Falkner F., Gastl G., Mayer J., Greil R. & Austrian Collaborative Study Group on Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia in cooperation with The Czech Leukemia Study Group for Life Cell. 2010. Clinical outcome of pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia following alemtuzumab therapy: a retrospective study on various cytogenetic risk categories. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 21(12): 2410-2419.
54. Fischer K., Cramer P., Busch R., Stilgenbauer S., Bahlo J., Schweighofer C. D., Bottcher S., Staib P., Kiehl M., Eckart M. J., Kranz G., Goede V., Elter T., Buhler A., Winkler D., Kneba M., Dohner H., Eichhorst B. F., Hallek M. & Wendtner C. M. 2011. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(26): 3559-3566.
55. Robak T., Dmoszynska A., Solal-Celigny P., Warzocha K., Loscertales J., Catalano J., Afanasiev B. V., Larratt L., Geisler C. H., Montillo M., Zyuzgin I., Ganly P. S., Dartigeas C., Rosta A., Maurer J., Mendila M., Saville M. W., Valente N., Wenger M. K. & Moiseev S. I. 2010. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(10): 1756-1765.
56. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grunhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jager U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Buhler A., Winkler D., Zenz T., Bottcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Dohner H., Stilgenbauer S., International Group of Investigators & German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747): 1164-1174.

57. Fischer K., Cramer P., Busch R., Bottcher S., Bahlo J., Schubert J., Pfluger K. H., Schott S., Goede V., Isfort S., von Tresckow J., Fink A. M., Buhler A., Winkler D., Kreuzer K. A., Staib P., Ritgen M., Kneba M., Dohner H., Eichhorst B. F., Hallek M., Stilgenbauer S. & Wendtner C. M. 2012. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(26): 3209-3216.
58. Hillmen P., Skotnicki A. B., Robak T., Jaksic B., Dmoszynska A., Wu J., Sirard C. & Mayer J. 2007. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(35): 5616-5623.
59. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation Gazyvaro®.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib.
63. Rüdiger T. & Müller-Hermelink H. K. 2002. Die WHO-Klassifikation maligner Lymphome. *Radiologe* 42(12): 936-942.
64. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. 2013. Krebs in Deutschland 2009/ 2010.
65. Tumorzentrum Regensburg. 2013. Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Incidence 2000-2012.
66. Tumorregister München 2014. Tumorstatistik: Basisstatistiken CLL. <http://www.tumorregister-muenchen.de/>
67. Nennecke A., Wienecke A. & Kraywinkel K. 2014. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57(1): 93-102.
68. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2012. Zentrum für Krebsregisterdaten - Leukämien (C91-C95). http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c91_95_leukaemien.xls

69. Reis A., Ihle P., Paulus U., Ferber L. V., Diehl V. & Walshe R. 2006. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *European journal of cancer care* 15(4): 379-385.
70. Blankart C. R., Koch T., Linder R., Verheyen F., Schreyogg J. & Stargardt T. 2013. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet journal of rare diseases* 8(1): 32.
71. Chevallier P., Penther D., Avet-Loiseau H., Robillard N., Ifrah N., Mahe B., Hamidou M., Maisonneuve H., Moreau P., Jardel H., Harousseau J. L., Bataille R. & Garand R. 2002. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 116(1): 142-150.
72. Catovsky D., Richards S., Matutes E., Oscier D., Dyer M. J., Bezares R. F., Pettitt A. R., Hamblin T., Milligan D. W., Child J. A., Hamilton M. S., Dearden C. E., Smith A. G., Bosanquet A. G., Davis Z., Brito-Babapulle V., Else M., Wade R., Hillmen P., Group U. K. National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies & Group Ncri Chronic Lymphocytic Leukaemia Working. 2007. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370(9583): 230-239.
73. Kienle D., Benner A., Laufle C., Winkler D., Schneider C., Buhler A., Zenz T., Habermann A., Jager U., Lichter P., Dalla-Favera R., Dohner H. & Stilgenbauer S. 2010. Gene expression factors as predictors of genetic risk and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 95(1): 102-109.
74. Tjonnfjord G. E., Ly B. E., Johannesen T. B., Tierens A., Beiske K., Heim S. & Jonsson V. 2012. Chronic lymphocytic leukaemia in Norway--incidence and prognostic markers at diagnosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 132(18): 2056-2059.
75. Hallek M., Knauf W., Dreyling M. & Trumper L. 2013. [Current and future indications for bendamustine: chronic lymphocytic leukemia, indolent lymphoma, mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphomas]. *Onkologie* 36 Suppl 1: 11-18.
76. Furman R. R., Sharman J. P., Coutre S. E., Cheson B. D., Pagel J. M., Hillmen P., Barrientos J. C., Zelenetz A. D., Kipps T. J., Flinn I., Ghia P., Eradat H., Ervin T., Lamanna N., Coiffier B., Pettitt A. R., Ma S., Stilgenbauer S., Cramer P., Aiello M., Johnson D. M., Miller L. L., Li D., Jahn T. M., Dansey R. D., Hallek M. & O'Brien S. M. 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 370(11): 997-1007.
77. Zoellner A.K., Höhler T., Fries S. , Böhme A.A., Kiewe P., Kellermann L. & Dreyling M. 0000. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany. Results of a representative population-based survey in 2011. LMU München.

78. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=E3AE479AA6B6AD1C50ED98EFE784DCC3.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1450708895595&step=2
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib.
80. Gilead Sciences GmbH. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Idelalisib (Zydelig®) Modul 3A.
81. Janssen-Cilag GmbH. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (IMBRUVICA®) Modul 3A.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Ibrutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V.
83. Bundesministerium für Gesundheit 2015. Daten des Gesundheitswesens. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/151104_BMG_DdGW_A4.pdf
84. iOMEDICO AG. 2015. Tumorregister Lymphatische Neoplasien - Sonderauswertung CLL September 2015.
85. Deutsche Studiengruppe CLL. 2015. GCLLSG Registry - Status October 12th 2015.
86. German Oncology GmbH. 2015. Ergebnisse der Datenauswertungen zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Mantelzelllymphom im Zeitraum 2008 – 04/2015 - Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology
87. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Berechnungen zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
88. US National Library of Medicine; National Institutes of Health 2015. PubMed.gov. Zugriff 05.01.2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
89. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015. GKV-Versicherte Personen in Deutschland. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=20907597&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=78394503
90. Bundesministerium für Gesundheit 2012. 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

91. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2012. Zentrum für Krebsregisterdaten - Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85).
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c82_85_non_hodgkin.xls?__blob=publicationFile
92. World Health Organization -International Agency for Research on Cancer 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Zugriff 05.01.2016. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

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.

Kostendarstellung zweckmäßige Vergleichstherapie - Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1a

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, wurde vom G-BA eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt, als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgesetzt [1]. Als gängige, von den Leitlinien empfohlene und in der Behandlungspraxis eingesetzte Kombinationstherapie kommen die folgenden Wirkstoffkombinationen in Betracht [2]:

- Idelalisib + Rituximab
- BR (Bendamustin + Rituximab)
- FCR (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)
- Clb-R (Chlorambucil + Rituximab)
- R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)

Die Kostendarstellung wird folglich für diese Therapieoptionen vorgenommen.

Kostendarstellung zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1b

Für diese Teilpopulation hat der G-BA Idelalisib oder Best-Supportive-Care (BSC) als zVT festgelegt. Der G-BA definiert BSC als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität [1].

BSC stellt keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell ausgestaltet, so dass eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten wird dadurch erschwert. Auch das IQWiG und der G-BA haben in dem Nutzenbewertungsprozess zu Idelalisib, das sich auf dasselbe Anwendungsgebiet bezieht, für diese zVT keine konkreten Jahrestherapiekosten ermittelt, sondern diese als patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [3, 4].

Kostendarstellung zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 2

Für diese Teilpopulation hat der G-BA Idelalisib oder Best-Supportive-Care (BSC) als zVT festgelegt. Als BSC wird vom G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [1].

BSC stellt keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell ausgestaltet, so dass eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten wird dadurch erschwert. Auch das IQWiG und der G-BA haben in dem Nutzenbewertungsprozess zu Idelalisib, das sich auf dasselbe Anwendungsgebiet bezieht, für diese zVT keine konkreten Jahrestherapiekosten ermittelt, sondern diese als patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [3, 5].

Der in der Zulassungsstudie herangezogene Komparator Ofatumumab stellt für das vorliegende Anwendungsgebiet B einen geeigneten Vertreter einer BSC-Therapie dar, so dass die Kosten für Ofatumumab an dieser Stelle relevant sind. Insbesondere Registerdaten aus der klinischen Versorgungspraxis zeigen, dass eine Anwendung von Ofatumumab bei vorbehandelten CLL-Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, in ca. 20 % der Fälle verordnet wird. Besonders für doppelt refraktäre Patienten stellt dies eine relevante Therapieoption dar [6, 7].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: 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)
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [8]	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Kontinuierlich (einmal täglich 420 mg = 3 Kapseln à 140 mg)	365	365
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [8]	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Kontinuierlich (einmal täglich 420 mg = 3 Kapseln à 140 mg)	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1a				
Idelalisib + Rituximab [9, 10]	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) + 8 Zyklen Rituximab (Gabe 1-5 alle 2 Wochen, Gabe 6-8 alle 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib kontinuierlich • Rituximab Tag 1 eines Zyklus
BR [10, 11]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen á 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin Tag 1+2 • Rituximab Tag 1
FCR [10, 12, 13]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen á 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Fludarabin Tag 1-3 • Cyclophosphamid Tag 1-3 • Rituximab Tag 1
C1b-R [10, 14]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen á 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil Tag 1+15 • Rituximab Tag 1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
R-CHOP [10, 12, 15-17]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen á 21 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab Tag 1 • Cyclophosphamid Tag 1 • Doxorubicin Tag 1 • Vincristin Tag 1 • Prednison Tag 1 - 5
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1b				
BSC	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Nach Bedarf/patientenindividuell unterschiedlich	0 - 365	0 - 365
Ofatumumab [18]		In Zyklen	12 Behandlungszyklen (Zyklus 1 - 8 wöchentlich, Zyklus 9 - 12 monatlich)	1 Tag je Zyklus
Idelalisib + Rituximab [9, 10]		Kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) + 8 Zyklen Rituximab (Gabe 1 - 5 alle 2 Wochen, Gabe 6 - 8 alle 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib kontinuierlich • Rituximab Tag 1 eines Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 2				
BSC	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Nach Bedarf/patientenindividuell unterschiedlich	0 - 365	0 - 365
Idelalisib + Rituximab [9, 10]		Kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 (Idelalisib) + 8 Zyklen Rituximab (Gabe 1 - 5 alle 2 Wochen, Gabe 6 - 8 alle 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib kontinuierlich • Rituximab Tag 1 eines 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 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-24 wird der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib 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. Bei kontinuierlicher Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden als Behandlungsanzahl pro Patient und Jahr 365 Tage angesetzt. 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 Infusionstage pro Behandlungszyklus zugrunde gelegt.

Die Kalkulation der Kosten wird standardmäßig für eine Therapiedauer von 1 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 CLL gegeben.

Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe Ibrutinib 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt [8].

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1a

Chemotherapie in Kombination mit Rituximab

Behandlungsmodus BR

Die Kombinationstherapie BR beinhaltet sechs Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen. Im ersten Zyklus wird Rituximab (375 mg/m^2) an Tag 1 intravenös appliziert, in den Zyklen 2 - 6 an Tag 1 (500 mg/m^2). Bendamustin (70 mg/m^2) wird in allen Zyklen an den Tagen 1 und 2 intravenös appliziert [19].

Behandlungsmodus FCR

Die Kombinationstherapie FCR besteht aus sechs Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen. Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 1 mit einer Dosis von 375 mg/m^2 , in den darauf folgenden Zyklen 2 - 6 an Tag 1 in einer Dosierung von 500 mg/m^2 intravenös appliziert. Die Gabe von Fludarabin wird in Höhe von 25 mg/m^2 intravenös an Tag 1 - 3 verabreicht. Cyclophosphamid wird ebenfalls an den Tagen 1 - 3 mit einer Dosierung von 250 mg/m^2 intravenös gegeben [20].

Behandlungsmodus Idelalisib - Rituximab

Der Wirkstoff Idelalisib wird kontinuierlich appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt. Die Gabe von Rituximab erfolgt zusätzlich in acht Behandlungszyklen. Im ersten Zyklus wird Rituximab intravenös in einer Dosierung von 375 mg/m² appliziert. Ab dem 2. Zyklus wird dann eine Dosis von 500 mg/m² verwendet. Die Zyklen 1 - 5 werden im Abstand von zwei Wochen, die Zyklen 6 - 8 im Abstand von vier Wochen verabreicht [9].

Behandlungsmodus Clb-R

Die Kombinationstherapie aus Rituximab und Chlorambucil wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Im ersten Zyklus wird Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m², in den nachfolgenden Zyklen jeweils an Tag 1 in einer Dosierung von 500 mg/m² appliziert. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 in einer Dosis von 0,5 mg/kg p. o. gegeben [21].

Behandlungsmodus R-CHOP

Die Kombinationstherapie R-CHOP wird über sechs Behandlungszyklen mit einer Zykluslänge von 21 Tagen verabreicht. An Tag 1 erfolgt jeweils die Gabe von Cyclophosphamid 750 mg/m² i. v., Doxorubicin 50 mg/m² i. v. und Vincristin 1,4 mg/m² i. v. sowie Rituximab mit einer Dosis von 375 mg/m² i. v. An den Tagen 1 - 5 wird zusätzlich Prednison 100 mg p. o. gegeben.

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1b

Für diese Teilpopulation hat der G-BA Idelalisib oder BSC als zVT festgelegt. Der G-BA definiert BSC als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.

Die zVT BSC stellt keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell ausgestaltet, so dass eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten wird dadurch erschwert. Auch das IQWiG und der G-BA haben in dem Nutzenbewertungsprozess zu Idelalisib, das sich auf dasselbe Anwendungsgebiet bezieht, für diese zVT keine konkreten Jahrestherapiekosten ermittelt, sondern diese als patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [3, 5].

Der in der Zulassungsstudie PCYC-1112 verwendete Komparator Ofatumumab stellt für das vorliegende Anwendungsgebiet 1b einen geeigneten Vertreter einer BSC-Therapie dar, so dass die Kosten für Ofatumumab an dieser Stelle relevant sind. Insbesondere Registerdaten aus der klinischen Versorgungspraxis zeigen, dass eine Anwendung von Ofatumumab bei vorbehandelten CLL-Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, in ca. 20 % der Fälle verordnet wird. Besonders für doppelt refraktäre Patienten stellt dies eine relevante Therapieoption dar [6, 7].

Behandlungsmodus Ofatumumab

Eine Therapie mit Ofatumumab umfasst zwölf Behandlungszyklen. Das Infusionsschema beinhaltet acht aufeinanderfolgende Infusionen im wöchentlichen Abstand, 4 - 5 Wochen später gefolgt von vier weiteren Infusionen in monatlichen Abständen (d. h. alle vier Wochen). Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg für die erste Infusion und 2.000 mg für alle nachfolgenden Infusionen [18].

Behandlungsmodus Idelalisib - Rituximab

Der Wirkstoff Idelalisib wird kontinuierlich appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt. Die Gabe von Rituximab erfolgt zusätzlich in acht Behandlungszyklen. Im ersten Zyklus wird Rituximab intravenös in einer Dosierung von 375 mg/m² appliziert. Ab dem 2. Zyklus wird dann eine Dosis von 500 mg/m² verwendet. Die Zyklen 1 - 5 werden im Abstand von zwei Wochen, die Zyklen 6 - 8 im Abstand von vier Wochen verabreicht [9].

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 2

Für diese Teilpopulation hat der G-BA Idelalisib oder BSC als zVT festgelegt. Als BSC wird vom G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die zVT BSC stellt keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell ausgestaltet, so dass eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten wird dadurch erschwert. Auch das IQWiG und der G-BA haben in dem Nutzenbewertungsprozess zu Idelalisib, das sich auf dasselbe Anwendungsgebiet bezieht, für diese zVT keine konkreten Jahrestherapiekosten ermittelt, sondern diese als patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [3, 5].

Behandlungsmodus Idelalisib - Rituximab

Der Wirkstoff Idelalisib wird kontinuierlich appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt. Die Gabe von Rituximab erfolgt zusätzlich in acht Behandlungszyklen. Im ersten Zyklus wird Rituximab intravenös in einer Dosierung von 375 mg/m² appliziert. Ab dem 2. Zyklus wird dann eine Dosis von 500 mg/m² verwendet. Die Zyklen 1 - 5 werden im Abstand von zwei Wochen, die Zyklen 6 - 8 im Abstand von vier Wochen verabreicht [9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: 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®)	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie gehabt haben	Kontinuierlich (einmal täglich 420 mg = 3 Kapseln à 140 mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1a			
Idelalisib + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib kontinuierlich • Rituximab in Zyklen 	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 365 • Rituximab 8
BR		In Zyklen	12
FCR		In Zyklen	18
Clb-R		In Zyklen	12
R-CHOP		In Zyklen	30
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1b			
BSC	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	0 - 365
Ofatumumab		In Zyklen	12
Idelalisib + Rituximab		Kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 365 • Rituximab 8
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 2			
BSC	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	0 - 365
Idelalisib + Rituximab		Kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 365 • Rituximab 8
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie gehabt haben	365	420 mg (= 3 Kapseln à 140 mg)	365 DDD à 420 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 153,3 g)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1a				
Idelalisib + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 365 Tage • Rituximab 8 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 150 mg 2 x täglich • Rituximab 375 mg/m² Zyklus 1 • Rituximab 500 mg/m² Zyklus 2 - 8 	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg (1. Zyklus) 1 x 945 mg (2. - 8. Zyklus) Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg • Rituximab 1 x 709 mg + 7 x 945 mg = 7.324 mg
BR		12	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m² Zyklus 1 • Rituximab 500 mg/m² Zyklus 2-6 • Bendamustin 70 mg/m² an Tag 1 + 2 	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg (1. Zyklus) 1 x 945 mg (2.-6. Zyklus) • Bendamustin 2 x 132,3 mg = 265,6 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 709 mg + 5 x 945 mg = 5.434 mg • Bendamustin 6 x 266 mg = 1.596 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FCR		18	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m² Zyklus 1 • Rituximab 500 mg/m² Zyklus 2 - 6 • Fludarabin 25 mg/m² an Tag 1 - 3 • Cyclophosphamid 250 mg/m² an Tag 1 - 3 	<p>Durchschnittsverbrauch pro Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg (1. Zyklus) 1 x 945 mg (2. - 6. Zyklus) • Fludarabin 3 x 47,25 mg = 141,75 mg • Cyclophosphamid 3 x 472,5 mg = 1.417,5 mg <p>Jahresdurchschnittsverbrauch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 709 mg + 5 x 945 mg = 5.434 mg • Fludarabin 6 x 142 mg = 852 mg • Cyclophosphamid 6 x 1.418 mg = 8.508 mg
Clb-R		12	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m² Zyklus 1 • Rituximab 500 mg/m² Zyklus 2 - 6 • Chlorambucil 0,5 mg/kg an Tag 1 + 15 	<p>Durchschnittsverbrauch pro Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg (1. Zyklus) 1 x 945 mg (2. - 6. Zyklus) • Chlorambucil 2 x 38,15 mg = 76 mg <p>Jahresdurchschnittsverbrauch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg + 5 x 945 mg = 5.434 mg • Chlorambucil 6 x 76 mg = 456 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
R-CHOP		30	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m² Tag 1 • Doxorubicin 50 mg/m² Tag 1 • Cyclophosphamid 750 mg/m² Tag 1 • Vincristin 1,4 mg/m² Tag 1 • Prednison 100 mg Tag 1 - 5 	<p>Durchschnittsverbrauch pro Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg • Doxorubicin 1 x 94,50 mg • Cyclophosphamid 1 x 1.417,50 mg • Vincristin 1 x 2 mg (Begrenzung der Absolutdosis auf 2 mg) • Prednison 5 x 100 mg = 500 mg <p>Jahresdurchschnittsverbrauch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 6 x 709 mg = 4.254 mg • Doxorubicin 6 x 95 mg = 570 mg • Cyclophosphamid 6 x 1.418 mg = 8.508 mg • Vincristin 6 x 2 mg = 12 mg • Prednison 30 x 100 mg = 3.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1b				
BSC	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind	0 - 365	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich
Ofatumumab		12	300 mg für die erste Infusion (1. Zyklus), 2.000 mg für alle nachfolgenden Infusionen (2-12. Zyklus)	<p>Jahresdurchschnittsverbrauch:</p> <p>300 mg + 11 x 2.000 mg = 22.300 mg</p>

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Idelalisib + Rituximab		<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 365 Tage • Rituximab 8 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 150 mg 2 x täglich • Rituximab 375 mg/m² Zyklus 1 • Rituximab 500 mg/m² Zyklus 2-8 	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg (1. Zyklus) 1 x 945 mg (Zyklus 2 - 8) Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg • Rituximab 1 x 709 mg + 7 x 945 mg = 7.324 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 2				
BSC		0-365	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich
Idelalisib + Rituximab	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 365 Tage • Rituximab 8 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 150 mg 2 x täglich • Rituximab 375 mg/m² Zyklus 1 • Rituximab 500 mg/m² Zyklus 2-8 	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 708,75 mg (1. Zyklus) 1 x 945 mg (Zyklus 2 - 8) Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib 150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg • Rituximab 1 x 709 mg + 7 x 945 mg = 7.324 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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 der einzelnen Wirkstoffe entnommen [9, 10, 12-18, 22].

Angaben zum Verbrauch von Ibrutinib

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

Da bislang weder die WHO noch 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 CLL-Patienten auf 420 mg festgesetzt [8].

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 berechnet. Für Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen deren Dosierung auf Basis der Körperoberfläche (KOF) vorgenommen wird, wurde die durchschnittliche KOF auf Basis der DuBois Formel kalkuliert [23].

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 [24]. Die Körperfläche wird unter Verwendung der DuBois-Formel kalkuliert:

Körperoberfläche (m²): $0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$

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

**Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1:
Teilpopulation 1a*****Chemotherapie in Kombination mit Rituximab***Behandlungsmodus BR

Die den Fachinformationen zu entnehmenden Dosierungsempfehlungen für das Behandlungsregime BR lauten [10, 11]:

- Bendamustin 70 mg/m^2 an den Tagen 1 + 2 und Rituximab 375 mg/m^2 an Tag 1 in Zyklus 1 bzw. 500 mg/m^2 in Zyklen 2 - 6
- Wiederholung alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Empfehlung der Fachinformation für Rituximab: sechs Zyklen

Damit ergeben sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungszyklus Bendamustin $265,6 \text{ mg}$ ($2 \times 132,30 \text{ mg}$) und Rituximab $708,75 \text{ mg}$ ($1 \times 708,75 \text{ mg}$) im Zyklus 1 bzw. Rituximab 945 mg ($1 \times 945 \text{ mg}$) in den nachfolgenden Zyklen 2 - 6. Bei sechs Zyklen pro Jahr resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Bendamustin 1.596 mg ($6 \times 266 \text{ mg}$) und Rituximab 5.434 mg ($1 \times 709 \text{ mg} + 5 \times 945 \text{ mg}$).

Behandlungsmodus FCR

Die Dosierungsempfehlung für die Behandlung mit FCR ist wie folgt festgesetzt:

- Rituximab 375 mg/m^2 an Tag 1 in Zyklus 1 bzw. 500 mg/m^2 in Zyklen 2 - 6 + Fludarabin 25 mg/m^2 i. v. Tag 1 - 3 + Cyclophosphamid 250 mg/m^2 Tag 1 - 3
- Wiederholung alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Empfehlung der Fachinformation für Rituximab: sechs Zyklen

Pro Behandlungszyklus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von $141,75 \text{ mg}$ Fludarabin ($3 \times 47,25 \text{ mg}$), $1.417,5 \text{ mg}$ Cyclophosphamid ($3 \times 472,5 \text{ mg}$) und $708,75 \text{ mg}$ Rituximab ($1 \times 708,75 \text{ mg}$) im ersten Zyklus bzw. 945 mg Rituximab ($1 \times 945 \text{ mg}$) in den nachfolgenden Zyklen. Als Jahresdurchschnittsverbrauch ergeben sich bei sechs Therapiezyklen Fludarabin 852 mg ($6 \times 142 \text{ mg}$), Cyclophosphamid 8.508 mg ($6 \times 1.418 \text{ mg}$) und Rituximab 5.434 mg ($1 \times 709 \text{ mg} + 5 \times 945 \text{ mg}$).

Behandlungsmodus Rituximab-Chlorambucil

Die Dosierungsempfehlung ist wie folgt festgelegt:

- Rituximab 375 mg/m^2 Tag 1 Zyklus 1, dann 500 mg/m^2 Tag 1 Zyklus 2 - 6 + Chlorambucil $0,5 \text{ mg/kg}$ p. o. an Tag 1 und 15 in allen Zyklen
- Wiederholung alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Empfehlung der Fachinformation für Rituximab: sechs Zyklen

Pro Behandlungszyklus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von Chlorambucil $76,30 \text{ mg}$ ($2 \times 38,15 \text{ mg}$) und Rituximab $708,75 \text{ mg}$ in Zyklus 1 ($1 \times 708,75 \text{ mg}$) bzw. Rituximab 945 mg ($1 \times 945 \text{ mg}$) in den nachfolgenden Zyklen. Als Jahresdurchschnittsverbrauch resultiert bei sechs Therapiezyklen für Chlorambucil 456 mg ($6 \times 76 \text{ mg}$) und 5.434 mg Rituximab ($1 \times 709 \text{ mg} + 5 \times 945 \text{ mg}$).

Behandlungsmodus R-CHOP

Die Leitlinie der DGHO empfiehlt folgende Dosierungen [2]:

- Rituximab 375 mg/m^2 i. v. an Tag 1, Doxorubicin 50 mg/m^2 i. v. an Tag 1 + Cyclophosphamid 750 mg/m^2 i. v. an Tag 1 + Vincristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ i. v. an Tag 1 (mit max. Absolutdosis von 2 mg pro Gabe) + Prednison 100 mg p. o. an Tag 1 - 5
- Wiederholung alle drei Wochen
- Therapiedauer gemäß Empfehlung der Fachinformation für Rituximab: sechs Zyklen

Damit resultiert pro Behandlungszyklus ein Durchschnittsverbrauch von Rituximab $708,75 \text{ mg}$ ($1 \times 708,75 \text{ mg}$), Doxorubicin $94,5 \text{ mg}$ ($1 \times 94,5 \text{ mg}$), Cyclophosphamid $1.417,5 \text{ mg}$ ($1 \times 1.417,5 \text{ mg}$), Vincristin 2 mg ($1 \times 2 \text{ mg}$, da Begrenzung auf 2 mg als max. Absolutdosis pro Gabe) und Prednison 500 mg ($5 \times 100 \text{ mg}$). Als Jahresdurchschnittsverbrauch ergeben sich somit für sechs Behandlungszyklen Rituximab $4.252,5 \text{ mg}$ ($6 \times 709 \text{ mg}$), Doxorubicin 570 mg ($6 \times 95 \text{ mg}$), Cyclophosphamid 8.508 mg ($6 \times 1.418 \text{ mg}$) und Prednison 3.000 mg ($6 \times 500 \text{ mg}$).

Behandlungsmodus Idelalisib - Rituximab

Die Dosierungsempfehlung für die Kombinationstherapie Idelalisib - Rituximab ist wie folgt festgelegt:

- Idelalisib 2 x täglich 150 mg p. o. und Rituximab 375 mg/m² i. v. in Zyklus 1 bzw. 500 mg/m² in den Zyklen 2 - 8
- Wiederholung Rituximab Zyklus 1 - 5 alle zwei Wochen, Zyklus 6 - 8 alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Zulassungsstudie Idelalisib + Rituximab [25]: Idelalisib kontinuierlich + Rituximab acht Zyklen

Pro Behandlungszyklus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 708,75 mg Rituximab (1 x 708,75 mg) im ersten Zyklus bzw. 945 mg Rituximab (1 x 945 mg) in den nachfolgenden Zyklen. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab 5.434 mg (1 x 709 mg + 7 x 945 mg) und 109.500 mg Idelalisib (150 mg x 2 x 365 Tage).

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 1: Teilpopulation 1b

Behandlungsmodus Ofatumumab

Die Dosierungsempfehlung für die Therapie mit Ofatumumab ist in der Fachinformation für vorbehandelte Patienten wie folgt festgelegt [18]:

- Ofatumumab 300 mg im 1. Zyklus und 2.000 mg in den Zyklen 2 - 12
- Wiederholung alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Fachinformation Ofatumumab: zwölf Zyklen

Im ersten Behandlungszyklus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von Ofatumumab 300 mg (1 x 300 mg) und Ofatumumab 22.000 mg (11 x 2.000 mg) in den nachfolgenden Zyklen 2 - 12. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Ofatumumab 22.300 mg (1 x 300 mg + 11 x 2.000 mg).

Behandlungsmodus Idelalisib - Rituximab

Die Dosierungsempfehlung für die Kombinationstherapie Idelalisib - Rituximab ist wie folgt festgelegt:

- Idelalisib 2 x täglich 150 mg p. o. und Rituximab 375 mg/m² i. v. in Zyklus 1 bzw. 500 mg/m² in den Zyklen 2 - 8
- Wiederholung Rituximab Zyklus 1 - 5 alle zwei Wochen, Zyklus 6 - 8 alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Zulassungsstudie Idelalisib + Rituximab [25]: Idelalisib kontinuierlich + Rituximab acht Zyklen

Pro Behandlungszyklus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 708,75 mg Rituximab (1 x 708,75 mg) im ersten Zyklus bzw. 945 mg Rituximab (1 x 945 mg) in den nachfolgenden Zyklen. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab 5.434 mg (1 x 709 mg + 7 x 945 mg) und 109.500 mg Idelalisib (150 mg x 2 x 365 Tage).

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie – Anwendungsgebiet 2

Behandlungsmodus Idelalisib - Rituximab

Die Dosierungsempfehlung für die Kombinationstherapie Idelalisib - Rituximab ist wie folgt festgelegt:

- Idelalisib 2 x täglich 150 mg p. o. und Rituximab 375 mg/m² i. v. in Zyklus 1 bzw. 500 mg/m² in den Zyklen 2 - 8
- Wiederholung Rituximab Zyklus 1 - 5 alle zwei Wochen, Zyklus 6 - 8 alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Zulassungsstudie Idelalisib + Rituximab [25]: Idelalisib kontinuierlich + Rituximab acht Zyklen

Pro Behandlungszyklus ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 708,75 mg Rituximab (1 x 708,75 mg) im ersten Zyklus bzw. 945 mg Rituximab (1 x 945 mg) in den nachfolgenden Zyklen. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab 5.434 mg (1 x 709 mg + 7 x 945 mg) und 109.500 mg Idelalisib (150 mg x 2 x 365 Tage).

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: 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		
BR	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab (Mabthera®), 500 mg, 1 Stück: 2.044,49 € Rituximab (Mabthera®), 100 mg, 2 Stück: 840,19 € Bendamustin (Levact®), 25 mg, 10 Stück: 879,91 € 	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab 1.886,74 € → Preis pro mg: 3,77 € Rituximab 775,32 € → Preis pro mg: 3,88 € Bendamustin: 405,70 € → Preis pro mg: 3,56 €
R-CHOP	<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®), 1000 mg, 1 Stück: 29,76 € Cyclophosphamid (Endoxan®), 500 mg, 1 Stück: 22,80 € 	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab: 1.886,74 € → Preis pro mg: 3,77 € Rituximab 775,32 € → Preis pro mg: 3,88 € Cyclophosphamid: 26,95 € → Preis pro mg = 0,03 € Cyclophosphamid: 20,38 € → Preis pro mg = 0,04 € Doxorubicin: 231,15 € → Preis pro mg = 2,31 €

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
	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®), 100 mg, 1 Stück: 232,92 € (Festbetrag Stufe I) • Vincristin (Vincristinsulfat Hexal®), 2 mg, 1 Stück: 37,33 € • Prednison (Prednison Acis®), 50 mg, 50 Stück: 50,69 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristin: 34,31 € → Preis pro mg = 17,16 € • Prednison: 48,92 € → Preis pro Tablette = 0,98 €
FCR	<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®), 500 mg, 1 Stück: 22,80 € • Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®), 50 mg, 1 Stück: 118,21 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab: 1.886,74 € → Preis pro mg: 3,77 € • Rituximab 775,32 € → Preis pro mg: 3,88 € • Cyclophosphamid: 20,38 € → Preis pro mg = 0,04 € • Fludarabin: 111,35 € → Preis pro mg = 2,36 €
Clb-R	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (Mabthera®), 500 mg, 1 Stück: 2.044,49 € • Rituximab (Mabthera®), 100 mg, 2 Stück: 840,19 € • Chlorambucil (Leukeran®), 2 mg, 50 Stück: 137,42 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab: 1.886,74 € → Preis pro mg: 3,77 € • Rituximab 775,32 € → Preis pro mg: 3,88 € • Chlorambucil: 66,86 € → Preis pro Tablette = 1,34 €
Idelalisib + Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (Mabthera®), 500 mg, 1 Stück: 2.044,49 € • Rituximab (Mabthera®), 100 mg, 2 Stück: 840,19 € • Idelalisib (Zydelig®), 150 mg, 60 Stück: 5.572,97 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab: 1.886,74 € → Preis pro mg: 3,77 € • Rituximab 775,32 € → Preis pro mg: 3,88 € • Idelalisib: 5.256,20 € → Preis pro Tablette: 87,60 €
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab (Arzerra®), 100 mg, 3 Stück: 967,09 € • Ofatumumab (Arzerra®), 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat Durchstechflasche, 50 ml: 3200,02 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab (Arzerra®) 100 mg, 3 Stück: 912,38 € → Preis pro Stück: 304,13 € • Ofatumumab (Arzerra®) 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat Durchstechflasche, 50 ml: 3018,77 € → Preis pro mg: 3,02 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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) [8].

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt 6.951,73 € [26]. 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 [27].

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 5.624,88 €

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 € [26].

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 [27].

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. Diese wurde speziell dafür konzipiert den CLL-Patienten über einen Zeitraum von 30 Tagen zu versorgen.

Die Wirkstoffe der zVT werden auf der Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet. Die intravenös zu verabreichenden Medikamente werden dabei als mg-genaue Zubereitung und mit einem Arbeitspreis gemäß Hilfstaxe berechnet. Hierzu werden die größten Packungsgrößen angerechnet und ein mg-Preis durch die Formel (AVP-gesetzliche Rabatte)/mg-Menge in Ampulle abgeleitet.

Für Zytostatika in Tablettenform werden die größten 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 3-28 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 3-28: 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	Erwachsene Patienten mit chronisch 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	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 (GOP86510)	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	1x initial	1x

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
BR		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
		Pauschale aus Onkologievereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologievereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	2
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	1x/Zyklus	6
		Praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit Prednisolon	1x/Zyklus	6
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	1x/Zyklus	6
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	2x/Zyklus	12
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781 und HBcAB EBM 32614)	1 x vor Start der Therapie	1

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
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Harnsäurekonzentration (EBM 32064)	1x/Zyklus	6
		EKG-Kontrolle	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x/Zyklus	6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	2x/Zyklus	12
R-CHOP	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	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 toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologievereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologievereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumorthherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	2
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	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
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	6
		Antiemetische Prophylaxe für Doxorub./Cyclophosph.-Kombination	1x/Zyklus	6
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	2x/Zyklus	12
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung AP (EBM 32068)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Harnsäurekonzentration (EBM 32064)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	6
		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	1x initial	1
		Echokardiographie	Initial und pro 100 mg/m ² Doxorubicin	4
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x/Zyklus	6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	3x/Zyklus	18

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
FCR	Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	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
		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
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	2x/Zyklus	12
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	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
		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
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	6
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB (EBM 32614))	1 x vor Start der Therapie	1
		EKG-Kontrolle	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x/Zyklus	6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	6x/Zyklus	36
Chlorambucil + Rituximab	Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	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 toxizitätsadaptierte 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 Tumortherapie (GOP86516)	1x/Quartal	2
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit Prednisolon	1x/Zyklus	6
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	6
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781 und HBcAB EBM 32614)	1 x vor Start der Therapie	1
		EKG-Kontrolle	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	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
Idelalisib + Rituximab	Erwachsene Patienten mit chronisch 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	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
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	2
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit Prednisolon	1x/Zyklus	8
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Zyklus (vor jeder Gabe)	8
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	Alle 2 Wochen über 3 Monate	6
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	Alle 2 Wochen über 3 Monate	6
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	Alle 2 Wochen über 3 Monate	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
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	8
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB (EBM 32614))	1 x vor Start der Therapie	1
		EKG-Kontrolle	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x/Zyklus	8
Ofatumumab	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	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 toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	12
		Prämedikation mit Prednisolon	1x/Zyklus	12

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
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/vor jeder Gabe	12
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/vor jeder Gabe	12
		Bestimmung der Magnesiumkonzentration (EBM 32248)	1x/vor jeder Gabe	12
		Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH, EBM 32075)	3x initial (Ausschluss TLS)	3
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	3x initial (Ausschluss TLS)	3
		Bestimmung Harnsäure (EBM 32064)	3x initial (Ausschluss TLS)	3
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781 und HBcAB EBM 32614)	1 x vor Start der Therapie	1
		EKG-Kontrolle	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	8x wöchentlich. + 4 x monatl.	12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 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 Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) sowie der Hilfstaxe entnommen [10-16, 22, 28, 29].

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 und Ofatumumab vorgegeben, ohne dass genaue Dosierungsangaben ausgewiesen werden. Daher wird vorliegend von der empfohlenen Einzeldosis für Diphenhydramin und Prednisolon als intravenöse Verabreichung ausgegangen. Laut der Fachinformation von Rituximab liegt für den Wirkstoff Diphenhydramin die empfohlene Einzeldosis bei 1 - 2 Ampullen, für Prednisolon bei 50 mg absolut (40 - 80 mg/Dosis) [10]. Die Prämedikation mit Glukokortikoiden sollte nur erfolgen, wenn Rituximab nicht mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphom oder CLL kombiniert wird, die ein Glukokortikoid enthält.

Die Prämedikation für Ofatumumab besteht gemäß der Fachinformation aus 50 mg Diphenhydramin und 100 mg Prednison [10].

Darüber hinaus wird bspw. in den Fachinformationen zu Rituximab und Ofatumumab auch die Prämedikation mit einem Analgetikum geäußert [10, 18]. 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, Doxorubicin und Bendamustin zu finden [11, 12, 15]. 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 [30]. Diese Leitlinie sieht dabei eine antiemetische Prophylaxe auf Basis der Emetogenität der eingesetzten Medikamente vor:

Tabelle 3-29: Emetogenität

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

Tabelle 3-30: 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 entnommen werden:

Ibrutinib [8]:

- 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 [10]:

- Prophylaktische Behandlung mit Antihistaminikum und Steroiden
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Ausschluss einer Hepatitis durch initiale HBsAg + HBcAb-Untersuchung
- Ausschluss kardialer Komplikationen durch regelmäßige EKG-Untersuchungen
- Regelmäßige Bestimmung der Immunglobulinspiegel

Bendamustin [11]:

- Prophylaktische Behandlung mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels und Harnsäurespiegels zur Vermeidung von kardialen Komplikationen und Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms
- Ausschluss einer Gelbsucht (→ am ehesten Hepatitis gemeint) durch initiale HBsAg + HBcAb-Untersuchung
- Ausschluss kardialer Komplikationen durch regelmäßige EKG-Untersuchungen

Cyclophosphamid [12]:

- 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

Fludarabin [13]:

- 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

Chlorambucil [14]:

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion

Doxorubicin [15]:

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion durch Bestimmung Bilirubin, ALP und Transaminasen
- Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion durch Bestimmung des Kreatinins
- Regelmäßiger Ausschluss kardialer Komplikationen durch EKG-Untersuchungen und Echokardiographien (1 - 2x)
- Regelmäßige Kontrolle des Harnsäurespiegels

Idelalisib [9]:

- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion durch Bestimmung Bilirubin und Transaminasen in den ersten drei Behandlungsmonaten alle zwei Wochen

Ofatumumab [18]:

- Prophylaktische Behandlung mit Antihistaminikum und Steroiden
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Ausschluss einer Hepatitis durch initiale HBsAg + HBcAb-Untersuchung
- Initiale Überwachung zum Ausschluss Tumorlyse-Syndrom durch Bestimmung LDH, Harnsäure, Elektrolyte und Kreatinin

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 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 3-31: 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 toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	19,62 €
Infusion	5,85 €
Praxisklinische Betreuung über mehr als 2h (EBM 01510)	51,56 €
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 ALP (EBM 32068)	0,25 €
Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Bestimmung LDH (EBM 32076)	0,25 €
Bestimmung Harnsäure (EBM 32064)	0,25 €
Bestimmung Immunglobuline A (EBM 32103)	0,60 €
Bestimmung Immunglobuline G (EBM 32104)	0,60 €
Bestimmung Immunglobuline M (EBM 32105)	0,60 €
Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	0,25 €
Bestimmung der Magnesiumkonzentration (EBM 32248)	1,40 €
Untersuchung Harn (EBM 32030)	0,50 €
Bestimmung der PTT (EBM 32112)	0,60 €
Bestimmung der TPZ (EBM 32113)	0,60 €
Bestimmung der TZ (EBM 32115)	0,75 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung Harnsediment (EBM 32031)	0,25 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1,10 €
Nachweis von HBsAG (EBM 32781)	5,50 €
Nachweis von HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90 €
EKG	Als Leistung inkludiert in EBM 13492
Doppler-Echokardiographie mittels PW- und/oder CW-Doppler (EBM 33021)	28,86 €
Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. 1 -2 Amp. Diphenhydramin)	1,51 – 3,02 €
Prämedikation Kortikosteroide (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 3-32: Prämedikation

Wirkstoff	Dosierung pro Amp./Tabl.	Anwendung pro Gabe	Größe Packungseinheit	Preis pro Packungseinheit	Preis pro Ampulle/Tabl.	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 Ofatumumab						
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	100 mg	10 Amp.	23,56 €**	2,36 €	2,36 €
Prämedikation Antiemese						
Aprepitant Kombi-Packung	1*125 mg/ 2*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 €

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

* nach Abzug gesetzlicher Rabatte

** Festbetrag Stufe I

*** In Fachinformation für Ofatumumab wird Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent empfohlen; da als Injektion nur 20 mg zur Verfügung stehen, wird hier 1 x 20 mg statt 1 x 50 mg p. o. verwendet

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 3-33: Emetogenes Risiko und Antiemetika für die jeweilige zVT

zVT	Emetogene Risiko	Antiemetische Prophylaxe	Gesamtkosten pro Zyklus
BR	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 €
R-CHOP	Anthraz./Cycloph- Kombination	Aprepitant Tag 1 - 3 + Granisetron i. v. Tag 1	83,88 € + 13,87 € = 97,75 €
FCR	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 €
Clb-R	minimal	keine	keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Grundlage zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden die einzelnen Fachinformationen der hier aufgeführten Wirkstoffe herangezogen [8-18].

Zur Kostenkalkulationen der in den jeweiligen Fachinformationen erwähnten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen (ärztliche und technische Leistungen inklusive Laborleistungen) wurde auf den EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurückgegriffen [28]. Für das Jahr 2015 wurde der Orientierungspunktwert auf 10,2718 Cent festgelegt. Für das Jahr 2016 liegt dieser bei 10,4361 Cent [28]. Die Kosten für Laboruntersuchungen wurden den im EBM ausgewiesenen Euro-Angaben entnommen.

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 spezifisch der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) in der folgenden Höhe:

Tabelle 3-34: Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Bhdg. hämatolog. Pat. (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 http://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

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Bhdg. hämatolog. Pat. (GOP 86510)	Onkologie-Vereinbarung i. v. Therapie. (GOP 86516)	Stand	Referenz
Berlin	51,99 €	205,00 €	2015	Webseite KV www.kvberlin.de
Mecklenburg-Vorpommern	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV http://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 3-35 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 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-31 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-21, (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-23 (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 3-35: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit chronisch 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.	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	4 x 32,87 € = 131,48 €	5.000 x 131,48 € = 657.400,00 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	4 x 19,62 € = 78,48 €	5.000 x 78,48 € = 392.400,00 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	4 x 19,62 € = 78,48 €	5.000 x 78,48 € = 392.400,00 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	4 x 40,51 € = 162,04 €	5.000 x 162,04 € = 810.200,00 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 13,20 €	5.000 x 13,20 € = 66.000,00 €
		Bestimmung Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	12 x 0,25 € = 3,00 €	5.000 x 3,00 € = 15.000,00 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	12 x 0,25 € = 3,00 €	5.000 x 3,00 € = 15.000,00 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	12 x 0,25 € = 3,00 €	5.000 x 3,00 € = 15.000,00 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	12 x 0,25 € = 3,00 €	5.000 x 3,00 € = 15.000,00 €
		Bestimmung Gerinnungsparameter: PTT (EBM 32112), TPZ ((EBM 32113) und TZ (EBM 32115)	1 x (0,60+0,60+0,75) € = 1,95 €	5.000 x 1,95 € = 9.750,00 €
		EKG (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Gesamtsumme			477,63 €	2.388.150,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BR	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2 x 32,87 € = 65,74 €	3.569 x 65,74 € = 234.626,06 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	2 x 40,51 € = 81,02 €	3.569 x 81,02 € = 289.160,38 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	3.569 x 387,88 € = 1.384.343,72 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	6 x 98,10 € = 588,60 €	3.569 x 588,60 € = 2.100.713,40 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden (EBM 01510)	6 x 51,56 € = 309,36 €	3.569 x 309,36 € = 1.104.105,84 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	6 x 1,51 € = 9,06 €	3.569 x 9,06 € = 32.335,14 €
		Prämedikation mit Prednisolon	6 x 2,36 € = 14,16 €	3.569 x 14,16 € = 50.537,04 €
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	6 x 23,46 € = 140,76 €	3.569 x 140,76 € = 502.372,44 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 13,20 €	3.569 x 13,20 € = 47.110,80 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB EBM 32614)	1 x (5,50 + 5,60) € = 11,10 €	3.569 x 11,10 € = 39.615,90 €
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	6 x (0,60 + 0,60 + 0,60) € = 10,80 €	3.569 x 10,80 € = 38.545,20 €
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	6 x 0,25 = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung der Harnsäurekonzentration (EBM 32064)	6 x 0,25 = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	3.569 x 426,00 € = 1.520.394 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	12 x 81,00 € = 972,00 €	3.569 x 972,00 € = 3.469.068 €
Gesamtsumme			3.111,16 €	11.103.730,04 €
R-CHOP	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2 x 32,87 € = 65,74 €	3.569 x 65,74 € = 234.626,06 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	2 x 40,51 € = 81,02 €	3.569 x 81,02 € = 289.160,38 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	3.569 x 387,88 € = 1.384.343,72 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	6 x 98,10 € = 588,60 €	3.569 x 588,60 € = 2.100.713,40 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	6 x 1,51 € = 9,06 €	3.569 x 9,06 € = 32.335,14 €
		Antiemetische Prophylaxe für Doxorub./Cyclophosph.-Kombination	6 x 97,75 € = 586,50 €	3.569 x 586,50 € = 2.093.218,50 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 13,20 €	3.569 x 13,20 € = 47.110,80 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung AP (EBM 32068)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung der Harnsäurekonzentration (EBM 32064)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	6 x (0,60 + 0,60 + 0,60) € = 10,80 €	3.569 x 10,80 € = 38.545,20 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB EBM 32614)	1 x (5,50 + 5,60) € = 11,10 €	3.569 x 11,10 € = 39.615,90 €
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	6 x (0,50 + 0,25) € = 4,50 €	3.569 x 4,50 € = 16.060,50 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Echokardiographie (EBM 33021)	4 x 28,86 € = 115,44 €	3.569 x 115,44 € = 412.005,36 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	3.569 x 426,00 € = 1.520.394,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung sowohl mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €	3.569 x 1.458,00 € = 5.203.602,00 €
Gesamtsumme			3.843,82 €	13.718.593,58 €
FCR	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2 x 32,87 € = 65,74 €	3.569 x 65,74 € = 234.626,06 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	2 x 40,51 € = 81,02 €	3569 x 81,02 € = 289.160,38 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	3.569 x 387,88 € = 1.384.343,72 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	6 x 98,10 € = 588,60 €	3.569 x 588,60 € = 2.100.713,40 €
		Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	12 x 5,85 € = 70,20 €	3.569 x 70,20 € = 250.543,80 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	6 x 1,51 € = 9,06 €	3.569 x 9,06 € = 32.335,14 €
		Prämedikation mit Prednisolon	6 x 2,36 € = 14,16 €	3.569 x 14,16 € = 50.537,04 €
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	6 x 23,46 € = 140,76 €	3.569 x 140,76 € = 502.372,44 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 13,20 €	3.569 x 13,20 € = 47.110,80 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung LDH (EBM 32076)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	6 x (0,25 + 0,50) € = 4,50 €	3.569 x 4,50 € = 16.060,50 €
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	6 x (0,60+0,60+0,60) € = 10,80 €	3.569 x 10,80 € = 38.545,20 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781 und HBcAB EBM 32614)	1 x (5,50+5,60) € = 11,10 €	3.569 x 11,10 € = 39.615,90 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	3.569 x 426,00 € = 1.520.394,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung sowohl mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	36 x 81,00 € = 2.916,00 €	3.569 x 2.916,00 € = 10.407.204,00 €
Gesamtsumme			4.826,50 €	13.718.593,58 €
Chlorambucil + Rituximab	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2 x 32,87 € = 65,74 €	3.569 x 65,74 € = 234.626,06 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2 x 19,62 € = 39,24 €	3.569 x 39,24 € = 140.047,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	2 x 40,51 € = 81,02 €	3.569 x 81,02 € = 289.160,38 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	3.569 x 387,88 € = 1.384.343,72 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als vier Stunden (EBM 01511)	6 x 98,10 € = 588,60 €	3.569 x 588,60 € = 2.100.713,40 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	6 x 1,51 € = 9,06 €	3.569 x 9,06 € = 32.335,14 €
		Prämedikation mit Prednisolon	6 x 2,36 € = 14,16 €	3.569 x 14,16 € = 50.537,04 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	6 x 1,10 € = 6,60 €	3.569 x 6,60 € = 23.555,40 €
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	6 x (0,60+0,60+0,60) € = 10,80 €	3.569 x 10,80 € = 38.545,20 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB EBM 32614)	1 x (5,50+5,60) € = 11,10 €	3.569 x 11,10 € = 39.615,90 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	3.569 x 426,00 € = 1.520.394,00 €
Gesamtsumme			1.679,44 €	5.993.921,36 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Idelalisib + Rituximab	Erwachsene Patienten mit chronisch 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.	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	4 x 32,87 € = 131,48 €	3.569 x 131,48 € = 469.252,12 € 250 x 131,48 € = 32.870,00 € 1.181 x 131,48 € = 155.277,88 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	4 x 19,62 € = 78,48 €	3.569 x 78,48 € = 280.095,12 € 250 x 78,48 € = 19.620,00 € 1.181 x 78,48 € = 92.684,88 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	4 x 19,62 € = 78,48 €	3.569 x 78,48 € = 280.095,12 € 250 x 78,48 € = 19.620,00 € 1.181 x 78,48 € = 92.684,88 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florder Hämoblastosen (GOP 86510)	4 x 40,51 € = 162,04 €	3.569 x 162,04 € = 578.320,76 € 250 x 162,04 € = 40.510,00 € 1.181 x 162,04 € = 191.369,24 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	3.569 x 387,88 € = 1.384.343,72 € 250 x 387,88 € = 96.970,00 € 1.181 x 387,88 € = 458.086,28 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	8 x 98,10 € = 784,80 €	3.569 x 784,80 € = 2.800.951,20 € 250 x 784,80 € = 196.200,00 € 1.181 x 784,80 € = 926.848,80 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	8 x 1,51 € = 12,08 €	3.569 x 12,08 € = 43.113,52 € 250 x 12,08 € = 3.020,00 € 1.181 x 12,08 € = 14.266,48 €
		Prämedikation mit Prednisolon	8 x 2,36 € = 18,88 €	3.569 x 18,88 € = 67.382,72 € 250 x 18,88 € = 4.720,00 € 1.181 x 18,88 € = 22.297,28 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 € 250 x 1,50 € = 375,00 € 1.181 x 1,50 € = 1.771,50 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 € 250 x 1,50 € = 375,00 € 1.181 x 1,50 € = 1.771,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6 x 0,25 € = 1,50 €	3.569 x 1,50 € = 5.353,50 € 250 x 1,50 € = 375,00 € 1.181 x 1,50 € = 1.771,50 €
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	8 x (0,60+0,60+0,60) € = 14,40 €	3.569 x 14,40 € = 51.393,60 € 250 x 14,40 € = 3.600,00 € 1.181 x 14,40 € = 17.006,40 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB EBM 32614)	1 x (5,50+5,60) € = 11,10 €	3.569 x 11,10 € = 39.615,90 € 250 x 11,10 € = 2.775,00 € 1.181 x 11,10 € = 13.109,10 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	8 x 71,00 € = 568,00 €	3.569 x 568,00 € = 2.027.192,00 € 250 x 568,00 € = 142.000,00 € 1.181 x 568,00 € = 670.808,00 €
Gesamtsumme			2.252,12 €	8.037.816,28 € (n = 3569) bzw. 563.030,00 € (n = 250) bzw. = 2659753,72 € (n = 1181)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ofatumumab	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2 x 32,87 € = 65,74 €	1.181 x 65,74 € = 77.638,94 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2 x 19,62 € = 39,24 €	1.181 x 39,24 € = 46.342,44 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2 x 19,62 € = 39,24 €	1.181 x 39,24 € = 46.342,44 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	2 x 40,51 € = 81,02 €	1.181 x 81,02 € = 95.684,62 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	1.181 x 387,88 € = 458.086,28 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	12 x 98,10 € = 1.177,20 €	1.181 x 1.177,20 € = 1.390.273,20 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	12 x 1,51 € = 18,12 €	1.181 x 18,12 € = 21.399,72 €
		Prämedikation mit Prednison	12 x 2 x 2,36 € = 56,64 €	1.181 x 56,64 € = 66.891,84 €
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.181 x 3,00 € = 3.543,00 €
		Bestimmung der Magnesiumkonzentration (EBM 32248)	12 x 1,40 € = 16,80 €	1.181 x 16,80 € = 19.840,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH, EBM 32075)	3 x 0,25 € = 0,75 €	1.181 x 0,75 € = 885,75 €
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	3 x 0,25 € = 0,75 €	1.181 x 0,75 € = 885,75 €
		Bestimmung Harnsäure (EBM 32064)	3 x 0,25 € = 0,75 €	1.181 x 0,75 € = 885,75 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781 und HBcAB EBM 32614)	1 x (5,50+5,60)€ = 11,10 €	1.181 x 11,10 € = 13.109,10 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 14,30 €	1.181 x 14,30 € = 16.888,30 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	12 x 71,00 € = 852,00 €	1.181 x 852,00 € = 1.006.212,00 €
Gesamtsumme			2.764,53 €	3.264.909,93 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23) 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 3-36: 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)	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet oder Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	84.557,85 € + Zusatzkosten 477,63 € = 85.035,48 €	5.000 x 84.557,85 € = 422.789.250,00 € + Zusatzkosten 2.388.150,00 € = 425.177.400,00 €
BR	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	28.541,40 € + Zusatzkosten 3.111,16 € = 31.652,56 €	3.569 x 28.541,40 € = 101.864.256,60 € + Zusatzkosten 11.103.730,04 € = 112.967.986,60 €
R-CHOP		22.559,82 € + Zusatzkosten 3.843,82 € = 26.403,64 €	3.569 x 22.067,88 € = 78.760.263,72 € + Zusatzkosten 13.718.593,58 € = 92.234.591,16 €
Chlorambucil + Rituximab		22.639,08 € + Zusatzkosten 1.679,44 € = 24.318,52 €	3.569 x 22.639,08 € = 80.798.896,52 € + Zusatzkosten 5.993.921,36 € = 86.792.797,88 €
FCR		26.680,12 € + Zusatzkosten 4.826,50 € = 31.506,62 €	3.569 x 26.680,12 € = 95.221.348,28 € + Zusatzkosten 17.225.778,50 € = 112.447.126,80 €
Idelalisib + Rituximab		93.799,74 € + Zusatzkosten 2.252,12 € = 96.051,86 €	3.569 x 93.799,74 € = 334.771.272,06 € + Zusatzkosten 8.037.816,28 € = 342.809.088,34 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Idelalisib + Rituximab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	93.799,74 € + Zusatzkosten 2.252,12 € = 96.051,86 €	1.181 x 93.799,74 € = 110.777.492,94 € + Zusatzkosten 2.659.753,72 € = 113.437.246,66 €
Idelalisib + Rituximab	Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	93.799,74 € + Zusatzkosten 2.252,12 € = 96.051,86 €	250 x 93.799,74 € = 23.449.935,00 € + Zusatzkosten 563.030,00 € = 24.012.965,00 €
Ofatumumab	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	67.325,32 € + Zusatzkosten 2.764,53 € = 70.089,85 €	1.181 x 67.325,32 € = 79.511.202,92 € + Zusatzkosten 3.264.909,93 € = 82.776.112,85 €
BSC	Patienten mit CLL die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und Patienten in Erstlinientherapie mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23 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 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 $3 \times 77,22 \text{ €} \times 365 = 84.557,85 \text{ €}$

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 $84.557,85 \text{ €} + 477,63 \text{ €} = 85.035,48 \text{ €}$ [8].

Rituximab + Bendamustin

Rituximab (Mabthera®) liegt als Packungseinheiten in 2 x 100 mg- oder 1 x 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.

Bendamustin (Levact®) liegt in Packungsgrößen von 25 und 100 mg vor. Bei einer Dosierung von 70 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 132,30 mg eingesetzt, weswegen die Packungsgröße von 10 x 25 mg in die Berechnungen eingeht. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Bendamustin 10 x 25 mg und somit Kosten in Höhe von 779,59 € an (= 779,59 € pro Ampulle bzw. 3,12 €/mg).

Zur Herstellung der Infusionen werden Rituximab 1 x 709 mg für den 1. Zyklus bzw. 945 mg für die Folgezyklen und Bendamustin 2 x 132,30 mg pro Zyklus benötigt. Für die Herstellung der Infusionen im ersten Zyklus werden daher Rituximab 1 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg), für die fünf Folgezyklen 2 x 500 mg benötigt. Bei Bendamustin werden 8 x (10 x 25 mg) für sechs Zyklen benötigt. Bei insgesamt sechs Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten für Rituximab + Bendamustin von $1 \times 3.437,38 \text{ €} + 5 \times 3.773,48 \text{ €} + 6.236,72 \text{ €} = 28.541,40 \text{ €}$ pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie Rituximab + Bendamustin 3.111,16 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine BR-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr $28.541,40 \text{ €} + 3.111,16 \text{ €} = 31.652,56 \text{ €}$ [10, 11].

R-CHOP

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.

Cyclophosphamid (Endoxan®) liegt in einer Packungsgröße von 200 mg, 500 mg oder 1.000 mg vor. Bei einer Dosierung von 750 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 1.417,5 mg eingesetzt, weswegen Packungsgrößen von 1000 mg und 500 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Cyclophosphamid 1.000 mg (1 Stück) 26,95 € (= 0,03 €/mg) bzw. 500 mg 20,38 € (= 0,04 €/mg) als Kosten für die GKV an.

Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®) liegt in Packungsgrößen von 10, 50, 100 und 200 mg vor. Bei einer Dosierung von 50 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 94,5 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 100 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Doxorubicin 100 mg (1 Stück) 231,15 € (= 2,31 €/mg) als Kosten für die GKV an.

Vincristin (Vincristin Hexal®) liegt in Packungsgröße von 1 und 2 mg vor. Bei einer Dosierung von 1,4 mg/m² und einer Maximaldosis pro Gabe von 2 mg werden somit pro Infusion durchschnittlich 2 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 2 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Vincristin 2 mg 34,31 € (= 17,16 €/mg) als Kosten für die GKV an.

Prednison (Prednison Acis®) wird in einer Packungsgröße von 10 und 50 Tabletten vertrieben. Bei einer Dosis von 100 mg Tag 1 - 5 pro Zyklus werden für die Berechnung über ein Jahr nur die Packungsgrößen mit 50 Tabletten eingesetzt. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für eine Packung mit 50 Tabletten 48,92 € (= 0,98 €/Tablette) als Kosten für die GKV an

Zur Herstellung der Infusionen werden Rituximab 1 x 709 mg, Cyclophosphamid 1 x 1.418,50 mg, Doxorubicin 1 x 94,5 mg, Vincristin 1 x 2 mg und Prednison 5 x 100 mg pro Zyklus benötigt. Für die Herstellung der Infusionen pro Zyklus werden daher Rituximab (1 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)), Cyclophosphamid (1 x 1.000 mg + 1 x 500 mg), Doxorubicin (1 x 100 mg) und Vincristin (1 x 2 mg) benötigt. Zusätzlich werden noch p. o. Prednison 5 x 2 x 50 mg pro Zyklus verabreicht. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von (1 x 1.886,74 € + 2 x 775,32 €) + (1 x 26,95 € + 1 x 20,38 €) + (1 x 231,15 €) + (1 x 34,31 €) + (5 x 2 x 0,98 €) = 3.759,97 € + 47,33 € + 231,15 € + 34,31 € + 9,80 € = 3.759,97 € Bei insgesamt sechs Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten für R-CHOP von 6 x 3.759,97 € = 22.559,82 € pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie R-CHOP 3.843,82 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine R-CHOP-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr $22.559,82 \text{ €} + 3.843,82 \text{ €} = 26.403,64 \text{ €}$ [10, 12, 15, 17, 31].

Rituximab + Chlorambucil

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. Rituximab wird im 1. Zyklus in einer Dosis von 375 mg/m² und in den Folgezyklen mit 500 mg/m² empfohlen.

Chlorambucil (Leukeran®) wird in einer Packungsgröße von 25 und 50 Tabletten vertrieben. Bei einer kombinierten Gabe (0,5 mg /kg über Tage 1+15 alle vier Wochen) werden für die Berechnung über ein Jahr nur die Packungsgrößen mit 50 Tabletten eingesetzt.

Zur Herstellung einer Infusion werden 709 mg Rituximab im 1. Zyklus bzw. 945 mg für die Folgezyklen benötigt, so dass sich für die Herstellung einer Infusion im 1. Zyklus der Gebrauch von 1 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg) bzw. 2 x 500 mg in den Folgezyklen ergeben. Hieraus ergeben sich für Rituximab Kosten im 1. Zyklus von $(1 \times 1.886,74 \text{ €} + 2 \times 775,32 \text{ €}) = 3.437,38 \text{ €}$ In den fünf Folgezyklen liegen die Kosten bei jeweils $2 \times 1.886,74 \text{ €} = 3.773,48 \text{ €}$ Bei insgesamt sechs Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Rituximab von $1 \times 3.437,38 \text{ €} + 5 \times 3.773,48 \text{ €} = 22.304,78 \text{ €}$ pro Patient.

Bei der kombinierten Therapie ergeben sich für Chlorambucil $0,5 \text{ mg} \times 76,3 \text{ kg} = 38,15 \text{ mg/Tag}$ (= 20 x 2 mg Tabletten) als notwendige Tagesdosis. Bei einer Gabe an den Tagen 1 und 15 pro Zyklus und einer Wiederholung alle vier Wochen über sechs Zyklen/Jahr errechnet sich somit pro Jahr ein Verbrauch von $6 \times 2 \times 20 = 240$ Tabletten = 4,8 Packungen ergeben. Da die Therapie nur über sechs Zyklen anzusetzen ist, müssen fünf Packungen und nicht verwendete Tabletten als Verwurf gerechnet werden. Pro Packung mit 50 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 66,86 € in Rechnung gestellt. Es ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von $5 \times 66,86 \text{ €} = 334,30 \text{ €}$

Für die Kombination aus Rituximab + Chlorambucil ergeben sich somit medikamentöse Jahrestherapiekosten von $22.304,78 \text{ €} + 334,30 \text{ €} = 22.639,08 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie Rituximab + Chlorambucil 1.679,44 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine Rituximab + Chlorambucil-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr $22.639,08 \text{ €} + 1.679,44 \text{ €} = 24.318,52 \text{ €}$

FCR

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.

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 Kosten für die GKV an.

Cyclophosphamid (Endoxan[®]) liegt in einer Packungsgröße von 200 mg, 500 mg oder 1.000 mg vor. Bei einer Dosierung von 250 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 472,50 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 500 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Cyclophosphamid 500 mg (10 Stück) 20,38 € (= 0,04 €/mg) als 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 und Cyclophosphamid 3 x 472,50 mg 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 und Cyclophosphamid 3 x 1 x 500 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 1 x 20,38 €) = 3.437,38 € + 668,10 € + 61,14 € = 4.166,52 € im ersten Zyklus bzw. 2 x 1.886,74 € + (3 x 2 x 111,35 €) + (3 x 1 x 20,38 €) = 3.773,48 € + 668,10 € + 61,14 € = 4.502,72 € in den Folgezyklen. Bei insgesamt sechs Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten für FCR von 1 x 4.166,52 € + 5 x 4.502,72 € = 26.680,12 € pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie FCR 4.826,50 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine FCR-Therapie GKV- Gesamtkosten pro Jahr 26.680,12 € + 4.826,50 € = 31.506,62 €

Idelalisib + Rituximab

Idelalisib (Zydelig[®]) wird in einer Packungsgröße von 60 Tabletten vertrieben. Die empfohlene Dosis lautet 2 x 150 mg/Tag als kontinuierliche Gabe. Da keine zeitlichen Begrenzungen in der FI genannt sind, werden Berechnungen der Jahrestherapiekosten über ein Jahr erstellt. Die Berechnungen erfolgen tablettengenau mit Kosten von 87,60 €/Tablette (nach Abzug gesetzlicher Rabatte) und ohne Berücksichtigung von Verwürfen angebrochener Packungen.

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.

Zur Herstellung der Infusionen werden durchschnittlich Rituximab 1 x 709 mg für den 1. Zyklus bzw. 945 mg für die Folgezyklen. Es sind insgesamt acht Zyklen Rituximab vorgesehen, so dass sich daraus für die Rituximab-Gesamttherapie Dosierungen von 1 x 709 mg + 7 x 945 mg = 7.324 mg und somit der notwendige Ampullen-Einsatz von (1 x 500 mg + 2 x 2 x 100 mg) + (7 x 2 x 500 mg) ergeben. Hieraus errechnen sich Medikamentenkosten für die 8 Zyklen Rituximab-Therapie von (1 x 1.886,74 € + 2 x 775,32 €) = 3.437,38 € für den ersten Zyklus und (7 x 2 x 1.886,74 €) = 26.414,36 € für die sieben Folgezyklen. Insgesamt ergeben sich somit für die acht Zyklen Rituximab-Therapie medikamentöse Jahreskosten von 29.851,74 € pro Patient.

Für die kontinuierliche Therapie mit Idelalisib ist eine Dosierung von 2 x 150 mg als notwendige Tagesdosis seitens der Fachinformation vorgegeben [9]. Hieraus ergibt sich als rechnerischer Jahresverbrauch eine Gesamtdosis von 365 x 2 x 150 mg = 109.500 mg. Bei einer Tabletteneinzeldosis von 150 mg werden somit pro Jahr 730 Tabletten notwendig. Insgesamt ergeben sich somit für die Idelalisib-Therapie medikamentöse Jahreskosten von 730 x 87,60 € = 63.948,00 € pro Patient.

Für die Kombination aus Idelalisib + Rituximab ergeben sich somit medikamentöse Jahrestherapiekosten von 29.851,74 € + 63.948,00 € = 93.799,74 €

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie Idelalisib + Rituximab 2.252,12 € pro Jahr inklusive Arbeitspreisen pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine Idelalisib + Rituximab-Therapie GKV- Gesamtkosten pro Jahr 93.799,74 € + 2.252,12 € = 96.051,86 €

Ofatumumab Monotherapie

Ofatumumab (Arzerra®) liegt als Packungseinheiten von 3 x 100 mg- oder 1.000 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Ofatumumab 3 x 100 mg 912,38 € (= 304,13 €/Stück) bzw. für 1 x 1.000 mg 3.018,77 € (= 3.018,77 €/Stück) als Kosten für die GKV an.

Ofatumumab wird bei der ersten Gabe mit 300 mg absolut und in den Folgegaben mit 2.000 mg absolut dosiert. Die ersten acht Gaben erfolgen in Abständen von jeweils eine Woche und nach Pause von 4 - 5 Wochen die letzten vier Gaben im Abstand von jeweils vier Wochen. Als Gesamtdosis pro Jahr ergeben sich somit $(1 \times 300 \text{ mg} + 11 \times 2.000 \text{ mg}) = 22.300 \text{ mg}$. Für die Herstellung der Infusionslösungen können dabei jeweilige Ampullen benutzt werden, ohne dass ein Verwurf entsteht. Für die insgesamt zwölf Zyklen Ofatumumab Monotherapie pro Jahr errechnen sich somit Medikamentenkosten von $(1 \times 912,38 \text{ €} + 11 \times 2 \times 3.018,77 \text{ €}) = 67.325,32 \text{ €}$ pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für eine Ofatumumab-Therapie 2.764,53 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine Ofatumumab-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr $67.325,32 \text{ €} + 2.764,53 \text{ €} = 70.089,85 \text{ €}$

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 ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Ibrutinib sind erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder, die zur Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Versorgungssituation Ibrutinib

Die Zahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter Ibrutinib wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 5.000 (2.200 - 7.800) geschätzt.

Kontraindikationen 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, Mantelzell-Lymphom 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 CLL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Eine Analyse von Krankenkassendaten wonach für die Gesamtheit der MCL- und CLL-Patienten jeweils der Ort der Diagnosestellung als auch der Ort der Verabreichung einer Chemotherapie bestimmt wurde, zeigt unter den behandelten CLL-Patienten eine überwiegend (~94 %) ambulante Versorgung. Bei den CLL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, und sowohl ambulant als auch stationär behandelt worden sind, beläuft sich der Anteil auf ~5 %. Weniger als 1 % der mit Chemotherapie behandelten CLL-Patienten wurden nur stationär behandelt [32, 33]. Ein Anteil von 99 % wäre demnach auch für IMBRUVICA® 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.

Berücksichtigt man den prozentualen Anteil der Patienten, die aufgrund von rein stationärer Versorgung nicht für eine Versorgung von IMBRUVICA® im ambulanten Bereich in Frage kommen (ca. 1 %) und zieht diese von der Zielpopulation ab, so verbleiben von der Zielpopulation 4.950 (2.178 - 7.722) Patienten.

Daher betragen die zu erwartenden tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten ohne Zusatzkosten 420.925.626,00 € (185.207.275,40 € - 656.643.976,50 €).

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 Informationen wurde der jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe und der Lauer-Taxe [26] entnommen. Darüber hinaus wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie die Hilfstaxe sowie die Homepages der einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen herangezogen [28, 29].

Die Angaben zum ambulanten und stationären Sektor beruhen auf einer Analyse von Krankenkassendaten [32, 33].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-123.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie - Leitlinie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2014. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib.
6. iOMEDICO AG. 2015. Tumorregister Lymphatische Neoplasien - Sonderauswertung CLL September 2015.
7. German Oncology GmbH. 2015. Ergebnisse der Datenauswertungen zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Mantelzelllymphom im Zeitraum 2008 – 04/2015 - Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology
8. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
9. Gilead Sciences International Ltd. 2015. Fachinformation Idelalisib (Zydelig®) 100 mg/150 mg Filmtabletten
10. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation MabThera® SC.
11. Astellas Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml.
12. Baxter Oncology GmbH. 2015. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g.
13. Pharmachemie B.V. 2015. Fachinformation Fludarabinmedac (medac®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.

14. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. Fachinformation Leukeran[®] 2 mg Filmtabletten.
15. HEXAL AG. 2014. Fachinformation Doxorubicin HEXAL[®] 2 mg/ml Konzentrat.
16. ratiopharm GmbH. 2011. Fachinformation Prednison-ratiopharm[®] 5 mg Tabletten.
17. TEVA GmbH. 2014. Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml.
18. Novartis Europharm Limited. 2015. Fachinformation Ofatumumab (Arzerra[®]) 100mg/1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
19. Fischer K., Cramer P., Busch R., Stilgenbauer S., Bahlo J., Schweighofer C. D., Bottcher S., Staib P., Kiehl M., Eckart M. J., Kranz G., Goede V., Elter T., Buhler A., Winkler D., Kneba M., Dohner H., Eichhorst B. F., Hallek M. & Wendtner C. M. 2011. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(26): 3559-3566.
20. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grunhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jager U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Buhler A., Winkler D., Zenz T., Bottcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Dohner H., Stilgenbauer S., International Group of Investigators & German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747): 1164-1174.
21. Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C. M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M. S., Illmer T., Opat S., Owen C. J., Samoylova O., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Dohner H., Langerak A. W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M. & Hallek M. 2014. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine* 370(12): 1101-1110.
22. TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Mitoxantron TEVA[®] 2 mg/ml Injektionslösung.
23. Du Bois D. & Du Bois E.F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
24. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2013. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Zugriff 21.12.2015.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>

25. Furman R. R., Sharman J. P., Coutre S. E., Cheson B. D., Pagel J. M., Hillmen P., Barrientos J. C., Zelenetz A. D., Kipps T. J., Flinn I., Ghia P., Eradat H., Ervin T., Lamanna N., Coiffier B., Pettitt A. R., Ma S., Stilgenbauer S., Cramer P., Aiello M., Johnson D. M., Miller L. L., Li D., Jahn T. M., Dansey R. D., Hallek M. & O'Brien S. M. 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 370(11): 997-1007.
26. Lauer-Fischer GmbH. 2015. Lauer Taxe.
27. GKV-Spitzenverband 2013. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. 05.01.2015. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf
28. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM. Zugriff 21.12.2015. https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/
29. GKV-Spitzenverband. 2014. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen.
30. 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.
31. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednison acis®
32. Alba A. & Pisch F. 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen.
33. Tomeczkowski J., Leisten M.K., Metin H., Khuen C., Fleischmann J. & Tapprich C. 2014. Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany. *ISPOR 17th Annual European Congress Poster PSY15*.

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:

- 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), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ergeben [1].

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 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 3-37: Dosisanpassungen

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA® absetzen	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 ($> 400.000/\mu\text{L}$) 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 Tumorbilastung 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 ein für das zu bewertenden 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 3-38: 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: Anhang I und II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Risikomanagement-Plan des Zulassungsinhabers, 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 3.4.5 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 Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
2. European Medicines Agency. 2015. EPAR IMBRUVICA Annex I-III.
3. Janssen-Cilag International NV. 2015. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib. (Version 4.2).