

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idelalisib (Zydelig®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

Chronische lymphatische Leukämie

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

Stand: 31.03.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	95
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	140
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	145
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	147
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	148
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	153
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	153
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	165
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	165
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	165
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	179
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	181
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	182

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die Teilpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien für die vorliegende Nutzenbewertung	11
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der CLL nach Binet et al. (1981)	20
Tabelle 3-3: Risikofaktoren gemäß des neuen internationalen Prognose-Index für CLL.....	21
Tabelle 3-4: Ableitung der Prävalenz für CLL als prozentualer Anteil der Leukämien.....	35
Tabelle 3-5: 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2004 bis 2010	36
Tabelle 3-6: Errechnete Tendenz der 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2021 und Prognose für CLL	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-8: Ableitung der Zielpopulation der vorbehandelten CLL in der Bevölkerung bzw. in der GKV	38
Tabelle 3-9: Ableitung der Zielpopulation der therapienaiven Hochrisikopatienten (Deletion 17p/TP53-Mutation) in der GKV	39
Tabelle 3-10 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, separiert nach Teilpopulationen.....	41
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-12 Wirkstoffklassen, die im Rahmen einer patientenindividuell, optimierten Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können	52
Tabelle 3-13: Wirkstoffklassen, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können	54
Tabelle 3-14 Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-16 Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-17: Mögliche Bestandteile Best Supportive Care - Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient	83
Tabelle 3-18 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 3-19 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	121

Tabelle 3-21: Angaben zum Verbrauch von Prämedikationen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und einer patientenindividuellen optimierten Therapie	124
Tabelle 3-22: 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)	127
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	141
Tabelle 3-24: Maximale Jahrestherapiekosten für Therapien, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können	144
Tabelle 3-25: Entwicklung der Jahrestherapiekosten auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile	146
Tabelle 3-26: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind	159
Tabelle 3-27: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken	166
Tabelle 3-28: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan	167
Tabelle 3-29: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung	171

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO).....	15
Abbildung 2: Festlegung der Therapieziele bei CLL-Patienten im hohen Alter	23
Abbildung 3: Erstlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO)	26
Abbildung 4: Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO).....	27
Abbildung 5: Veränderung in der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf mit Idelalisib plus Rituximab bzw. Placebo plus Rituximab.....	28
Abbildung 6: Steigender medizinischer Bedarf mit jeder weiteren Therapielinie.....	31
Abbildung 7: Abnehmende Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung	31
Abbildung 8: Geschätzte Patientenverteilung und Eignung für eine Chemotherapie gemäß CIRS-Score.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ale	Alemtuzumab
allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanine Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ	Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers / Herstellerabgabepreis
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartate Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
B/Ben*	Bendamustin (*alternative Abkürzung; je nach Quelle)
BCR	B-Zell-Rezeptor
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
C	Cyclophosphamid
CAP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
Cb/Clb*	Chlorambucil (*alternative Abkürzung; je nach Quelle)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus

Abkürzung	Bedeutung
CrCl	Kreatinin-Clearance
CVP	Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison
CYP	Cytochrom P450
DCLLSG	Deutsche CLL-Studiengruppe
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	Europa-Standard
F	Fludarabin
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBcAb	Hepatitis B core antibody
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
Ibr	Ibrutinib
Ide	Idelalisib
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene (unmutierte variable Regionen der schweren Ketten der Immunglobuline)
IgM	Immunglobulin M
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
INR	Internationale Normalisierte Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

Abkürzung	Bedeutung
LDH	Lactatdehydrogenase
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (München)
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
M	Mitoxantron
MRD	Minimal Residual Disease
NCI	National Cancer Institute
Obi	Obinutuzumab
Ofa	Ofatumumab
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progress
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PJP	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
R	Rituximab
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
TE	Transfusionseinheit
TP53	Tumor Suppressor Gen 53
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WSR	Welt-Standard
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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 gemäß Erstzulassung [1]:

Zydelig[®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.*

Aufgrund eines am 11. März 2016 eingeleiteten und derzeit laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Zydelig[®] (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [2]) wurde die Indikation bis zum Abschluss des Verfahrens wie folgt geändert [3]:

Zydelig[®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 [3]) oder*
- *zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig[®] initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4 [3]).*

Hinweis

Am 25. Februar 2016 hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) Zydelig[®] im Anwendungsgebiet der CLL eine „positive opinion“ zu einer Zulassungserweiterung vom Typ 2 erteilt. Gemäß Anhang I zum CHMP Assessment Report lautet die empfohlene Änderung im Wortlaut der Fachinformation wie folgt [4]:

Zydelig[®] wird in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.*

Die finale Entscheidung der Europäischen Kommission zur Zulassungserweiterung ist zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht erfolgt. In Anbetracht des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnis, wie er sich insbesondere in den Behandlungsempfehlungen widerspiegelt [5-8], als auch unter Einbezug der Beiträge der medizinischen Experten in den Stellungnahmeverfahren zu Idelalisib, Ibrutinib und Obinutuzumab [9-11] leiten sich die folgenden Teilpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) ab (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über die Teilpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien für die vorliegende Nutzenbewertung

	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Anwendungsgebiet 1: Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	
Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib
Anwendungsgebiet 2: Erstlinientherapie der CLL, bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation	
Teilpopulation 2: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; TP53: Tumor Suppressor Gen 53	

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 29. Juni 2015 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-045) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) zur Festlegung der ZVT statt [12].

Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten hatten, wurden in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine weitere Chemotherapie in zwei Teilpopulationen (1a und 1b) aufgeteilt. Diese Unterteilung begründet sich in dem relativ hohen Durchschnittsalter der

Patienten im Anwendungsgebiet und dem sich daraus ergebenden Risiko für Komorbiditäten sowie möglicher persistierender hämatotoxischer Effekte aus den Vortherapien [12], was die betroffenen Patienten für den Einsatz weiterer Chemotherapien ungeeignet werden lässt.

Mit der verringerten Anzahl von Teilpopulationen berücksichtigt der G-BA die gewonnenen Erkenntnisse aus dem abgeschlossenen Bewertungsverfahren zu Idelalisib (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) sowie zu Ibrutinib (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141) und hebt die im ersten Verfahren zu Idelalisib angestrebte, allerdings eher „historische“ und mittlerweile vom medizinischen Fortschritt überholte, Differenzierung zwischen refraktären und rezidivierenden Patienten auf. Wie bereits in der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung zu Idelalisib betont der G-BA in der Beratungsanfrage erneut, dass *„[...] Eine scharfe Grenze zwischen refraktärer und rezidivierender CLL [...] allerdings mit Bezug auf die vorliegende Evidenz und die klinische Behandlungspraxis nicht gezogen werden [kann]. Für Patienten mit Rezidiv und kurzer Remissionsdauer sowie für refraktäre Patienten liegen vergleichbare Therapieempfehlungen vor. [...] [12, 13]. Auf die Bildung von Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie wird deshalb verzichtet [12]. Die aktuelle Einteilung der Teilpopulationen ist nachvollziehbar.*

Für Teilpopulation 1a wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie (nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, sofern angezeigt) als ZVT bestimmt. Einer patientenindividuellen, optimierten Therapie liegt zugrunde, dass die CLL ein extrem heterogenes Krankheitsbild darstellt [14]. Aufgrund der beträchtlichen Anzahl unterschiedlich klassifizierter Patientengruppen mit jeweiligen Therapieempfehlungen ist ein allgemein gültiges Behandlungsregime als Therapiestandard in der Erstlinientherapie, insbesondere aber in der Rezidivtherapie nicht gegeben [5-7, 15, 16]. Hinzu kommt, dass die Behandlung der CLL seit einiger Zeit durch einen rasanten medizinischen Fortschritt und damit einhergehende Veränderungen geprägt ist [8, 16, 17].

Mit der Einführung von Idelalisib und Ibrutinib – sogenannten Kinase-Inhibitoren – ist eine gänzlich neue Substanzklasse zur Behandlung der CLL hinzugekommen, die sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie eingesetzt wird. Und auch das Spektrum der Anti-CD20-Antikörper hat sich durch die Einführung von Obinutuzumab erweitert.

Insofern nimmt zwar auch weiterhin die Chemoimmuntherapie, d. h. die Kombination einer Chemotherapie (wie Fludarabin, Cyclophosphamid, Chlorambucil oder Bendamustin) mit einem Immuntherapeutikum (wie Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) zur Behandlung von sogenannten „go-go“- und „slow-go“-Patienten ohne genetische Variation [5, 18] eine zentrale Rolle in der Behandlung der CLL ein. Nicht vernachlässigt werden darf jedoch – gerade bei mehrfach vortherapierten Patienten, die zumeist ein höheres Alter, Komorbiditäten und vermehrt genetische Veränderungen aufweisen – der individualisierte Charakter der Therapie. Und dieser schließt über die Chemoimmuntherapien hinaus auch Immuntherapien, Chemotherapien und Therapien mit neuen zielgerichteten

Substanzen/Substanzklassen in der Mono- und Kombinationstherapie mit ein, wie sowohl der medizinische Stand der Erkenntnisse als auch die klinische Praxis verdeutlichen [5-8, 15, 16, 19-22].

Der G-BA selbst hatte sich in den Tragenden Gründen der abgeschlossenen Nutzenbewertung zu Idelalisib beim Thema ZVT mit den zu diesem Zeitpunkt noch neuen Substanzen Ibrutinib und Obinutuzumab auseinandergesetzt [13]. Mittlerweile konnten Erfahrungen im Versorgungsalltag gesammelt und weitere klinische Evidenz mit den Substanzen generiert werden. Dass sie akzeptiert und für den Behandlungsalltag relevant sind, zeigt sich auch darin, dass Ibrutinib, Obinutuzumab und Idelalisib bereits in die CLL Behandlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie weitere internationale Leitlinien aufgenommen wurden und einen entsprechenden Marktanteil aufweisen [5, 23, 24].

Inwieweit Gilead Sciences mit dem G-BA bei der Festlegung der ZVT der Teilpopulation 1a übereinstimmt – beziehungsweise in welchen Teilaspekten Gilead Sciences die Annahmen des G-BA erweitert – wird im folgenden Unterkapitel konkretisiert.

Für Teilpopulation 1b „Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“ und für Anwendungsgebiet 2 „Erwachsene, therapie-naïve Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind“ wurden Ibrutinib oder Best Supportive Care (BSC) vom G-BA als ZVT bestimmt.

Die Festlegung von Ibrutinib als einer möglichen ZVT verdeutlicht, welchen hohen Stellenwert die in 2014 neu eingeführten Substanzen in der klinischen Praxis und in den Leitlinien bereits erworben haben.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [12]. Eine einheitliche Definition von BSC im Allgemeinen [25] bzw. im Rahmen der Behandlung einer CLL im Speziellen gibt es nicht. Des Weiteren stellt BSC keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr ist es eine auf den Schweregrad der Erkrankung und der patientenindividuellen medizinischen Vorgeschichte angepasste Behandlungsoption, welche palliative Begleittherapien und kurative Behandlungen zur Symptomlinderung enthalten kann. Ein Einsatz von Arzneimitteln zur Remission, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und/oder zur Verhinderung des Auftretens belastender Symptome kann demnach durchaus als Teil von BSC verstanden werden [5, 26, 27].

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.

Gilead Sciences stimmt mit dem G-BA überein, dass die Therapie der Teilpopulation 1a „Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ patientenindividuell, optimiert erfolgt und erfolgen muss. Gilead Sciences erschließt sich allerdings nicht, warum sich der G-BA bei der ZVT auf eine patientenindividuelle, optimierte Chemoimmuntherapie beschränkt und damit sowohl vom allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis als auch von seiner eigenen Festlegung in der abgeschlossenen Nutzenbewertung zu Idelalisib abweicht. Hier hatte der G-BA bereits eine patientenindividuelle, optimierte Therapie als ZVT bestimmt. Des Weiteren hatte der G-BA die in der Beratung festgelegten Teilpopulationen aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse im Stellungnahmeverfahren mit der Beschlussfassung geändert und explizit um eine Therapie mit Ofatumumab ergänzt [13]:

Teilpopulation 1c: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist:

- ZVT: Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

Teilpopulation 1d: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist:

- Best Supportive Care

Dieser Logik des G-BA folgend und im Einklang mit der klinischen Praxis, sowie nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen [5-7, 18, 23, 24], wird im vorliegenden Dossier für Teilpopulation 1a „Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ eine patientenindividuelle, optimierte Therapie (nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus) als ZVT herangezogen.

Nachstehende Auszüge relevanter Behandlungsempfehlungen stützen dieses Vorgehen:

- Auszug aus den European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines – *“treatment of relapse and refractory disease: If relapse occurs within 24–36 months after chemoimmunotherapy, or if the disease does not respond to any first-line therapy, the therapeutic regimen should be changed. Treatment options include [III, B] [6]:*
 - ***BCL2 antagonists alone or in combination within a clinical study***

- Bruton's tyrosine kinase inhibitor **ibrutinib** [28]
- PI3K inhibitor **idelalisib** in combination with rituximab [29]
- **Other chemoimmunotherapy combinations should only be administered if TP53 deletion/mutation was excluded**
- Behandlungsempfehlungen der DGHO zur Zweitlinientherapie der CLL [5] (siehe Abbildung 1):

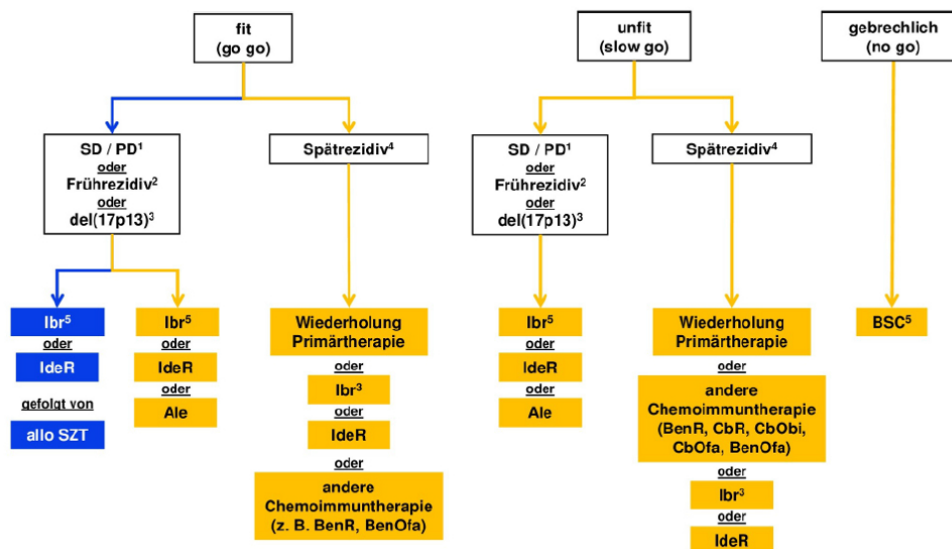


Abbildung 1: Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO)

Legende: → palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz

¹PD - Progress, SD - stabile Erkrankung; ²Frührezidiv - innerhalb von 2-3 Jahren; ³zur Methodik siehe Kapitel 5.2., Diagnostik, in der Leitlinie [5]; ⁴Spätrezidiv - nach >2-3 Jahren; ⁵Therapie: Ale - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, Cb - Chlorambucil, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, R - Rituximab

Quelle: [5, 30]

- [...] “Therefore, management of CLL in elderly patients is chosen for each patient **individually**, considering not only the staging and risk factors for the disease but also the patients’ physical condition and their drug tolerability.” [...] [20]
- [...] “There is **no standard therapy** for relapsed CLL, with treatment decisions based upon prior therapy, length of remission, age, fitness, and adverse prognostic factors. For patients with >2 yrs of response to initial purine analog therapy, retreatment may be considered, with regimens as **PCR** or low dose **FCR** [...]. **Bendamustine plus rituximab** is effective and safe in the relapsed/refractory setting, and is active in fludarabine-refractory patients [60]. **Alemtuzumab** alone or with high dose methylprednisolone or rituximab may be considered [...] **Monotherapy with rituximab, ofatumumab, or obinutuzumab**, which tend to be well tolerated, may also be considered [65–68]. **Lenalidomide**, as a single agent or in combination with rituximab, [...]. Treatment data with two new novel agents [eigene Anmerkung: **Idelalisib** und **Ibrutinib**] in relapsed/refractory patients have been recently reported.[15]”

Zu einer patientenindividuellen, optimierten Therapie ist auch die allogene Stammzelltransplantation (allo SZT) zu zählen, stellt sie doch einen potentiell kurativen Therapieansatz bei Patienten mit CLL dar, die trotz der Neuentwicklung innovativer Mono- und Kombinationstherapien in ihrer Bedeutung als nicht-medikamentöse Behandlung nicht geschmälert wurde. In den aktuellen CLL Behandlungsempfehlungen der DGHO, dem „Update 2015 on diagnosis, risk stratification, and treatment in CLL“ von Hallek sowie dem „Report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015“ wird eine allo SZT als kurative Zweitlinientherapie bei fitten refraktären Patienten, im Frührezidiv oder bei Patienten mit Nachweis eines genetischen Hochrisikoprofils im Rahmen klinischer Studien empfohlen [5, 8, 31-34]. Trotz der patientenindividuellen und kurativen Einsatzmöglichkeiten sieht der G-BA die allo SZT jedoch nicht als Teil einer standardmäßig durchgeführten Therapiemaßnahme und zählt sie nicht als Möglichkeit einer patientenindividuellen, optimierten Therapie [12].

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 aktuelle Fachinformation von Idelalisib und die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA als Quellen herangezogen. Weitere Literatur zu den ZVTn patientenindividuelle, optimierte Therapie, Ibrutinib und BSC wurde durch orientierende Recherchen auf PubMed identifiziert, den Leitlinien/Veröffentlichungen der medizinischen Fachgesellschaften, sowie den öffentlichen Unterlagen zu den Nutzenbewertungen zu Idelalisib, Ibrutinib und Obinutuzumab entnommen.

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] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [2] Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. 2013.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.

- [4] European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/II/0011. 2016.
- [5] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
- [6] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v78-v84.
- [7] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2016. 2016.
- [8] Hallek M. CME Information: Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology.* 2015;90(5).
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Obinutuzumab. 2015.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-045 - Idelalisib. 2015.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015.
- [14] Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123(21):3247-54.
- [15] Heraly B, Morrison VA. How I treat chronic lymphocytic leukemia in older patients. *J Geriatr Oncol.* 2015.
- [16] Yu EM, Kittai A, Tabbara IA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Concepts. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5149-65.
- [17] Stilgenbauer S, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. Therapie und genetisches Risikoprofil. *Internist (Berl).* 2013;54(2):164, 6-70.
- [18] Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG). Diagnostik und individualisierte Therapie der CLL. 2013.
- [19] Kharfan-Dabaja MA, Wierda WG, Cooper LJ. Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors. *Leukemia.* 2014;28(3):507-17.

- [20] Mozaheb Z. Treating the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia: current and emerging options. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2014;4:9-14.
- [21] Montserrat E. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: a conceptual approach. *Int J Hematol Oncol*. 2014;3(2):145–52.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff Idelalisib). 2015.
- [23] German Oncology. Therapieneueinstellungen bei CLL-Patienten - Eine bundesweite Befragung von teilnehmenden Vertragsarztzentren. Stand der Datenbank: Oktober 2015. 2015.
- [24] Eichhorst B. Vortrag: Wo stehen wir in der Behandlung der rezidierten/refraktären CLL? 2015.
- [25] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie*. 2003;1-2:50-5.
- [26] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135 veröffentlicht am 22. Dezember 2014 IQWiG-Berichte - Nr. 267. 2014.
- [27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung; Auftrag: GA12-01; Version: 1.1; Stand: 15.04.2014. 2014.
- [28] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
- [29] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:997-1007.
- [30] Tumorzentrum München. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Maligne Lymphome: Prof. Dr. med. M. Dreyling; 2015.
- [31] Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
- [32] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841-9.
- [33] Dreger P, Montserrat E. Where does allogeneic stem cell transplantation fit in the treatment of chronic lymphocytic leukemia? *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10:59-64.
- [34] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037-56.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Die World Health Organization (WHO)-Klassifikation beschreibt die CLL als indolentes lymphozytisches Lymphom vom B-Zell-Typ. Die CLL zählt zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert [1]. Das Knochenmark ist, anders als bei anderen Lymphomen, immer mitbetroffen [2, 3].

Die CLL ist eine chronische Erkrankung, für die es bisher – außer durch die allo SZT – keine Heilung gibt [4]. Bei etwa 25% der Patienten treten bis zum Zeitpunkt der Diagnose keine Symptome auf [5]. Anfangs wird bei den meisten Patienten eine Blut-Lymphozytose festgestellt, für die jedoch noch keine zytoreduktiven Therapien angezeigt sind [6].

Die Diagnose einer CLL ist nach den Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 gesichert bei:

- Lymphozyten >5.000/ μ l im peripheren Blut über mehr als vier Wochen;
- zytologischer Nachweis von kleinen reif-wirkenden Lymphozyten im Blutaussstrich;
- Nachweis einer Leichtkettenrestriktion (Monoklonalität der B-Lymphozyten);
- typisches CD-Muster der B-Zellen: immunphänotypischer Nachweis der B-Zellantigene CD19, CD20 und CD23 mit den T-Zellantigenen CD5 [7].

Anamnestisch sind bei der CLL zum Teil unspezifische Allgemeinsymptome, wie körperliche Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten) festzustellen. Diese entwickeln sich in der Regel schleichend. Teilweise tritt eine druckhafte Missemmpfindung im linken Oberbauch auf, was auf eine Splenomegalie hinweist. Ca. 25% der Patienten leiden unter gehäuften Infekten oder fieberhaften Zuständen im Sinne einer Grippe oder Bronchitis [2]. Bei 70–80% der Patienten lassen sich zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenschwellungen feststellen. Am häufigsten sind die zervikalen, gefolgt von axillären und inguinalen Lymphknotenstationen befallen. Die Lymphknoten sind meist wenige Zentimeter groß, mittelhart und schmerzlos unter der Haut verschiebbar. Bei gut der Hälfte der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine tastbare, vergrößerte Milz vor.

Auch die Leber ist in etwa der Hälfte der Fälle vergrößert. Hautblutungen in Form von Petechien treten zum Zeitpunkt der Diagnose bei unter 10% auf [2].

Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Zeichen einer Knochenmarkinsuffizienz durch Knochenmarkinfiltration und eventuell Autoimmun-Zytopenien auf. Anämien (Hb <10 g/dl) und/oder Thrombozytopenien (Thrombozyten <100.000/μl) können direkt durch die bei der CLL auftretende Verdrängung des Knochenmarks oder indirekt durch Autoimmunphänomene bedingt sein, die in der CLL recht häufig beobachtet werden [2].

Konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fatigue begleiten die fortgeschrittenen Stadien und können zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die durch das verdrängte Knochenmark hervorgerufene Immunsuppression erhöht im Verlauf der Erkrankung zunehmend das Risiko von Infektionen, und führt schließlich dazu, dass Infektionen mit Abstand die Haupt-Todesursache in dieser Patientenpopulation darstellen [8].

Prognostische Faktoren: Stadieneinteilung

In der CLL existieren zwei Stadieneinteilungen: nach Rai et al. (1975) [9] und nach Binet et al. (1981) [10] (siehe Tabelle 3-2). Beide Stadieneinteilungen prognostizieren den Verlauf der Erkrankung anhand des Ausmaßes von klinisch palpbler Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie sowie Anämie und Thrombozytopenie [11]. In Europa hat sich die Stadieneinteilung nach Binet gegenüber der von Rai durchgesetzt, weshalb im Folgenden ausschließlich auf erstere Bezug genommen wird [3].

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der CLL nach Binet et al. (1981)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Binet A	Hb >10,0 g/dl, TZ >100 G/l, <3 vergrößerte LK-Regionen	>10 Jahre
Binet B	Hb >10,0 g/dl, TZ >100 G/l, ≥3 vergrößerte LK-Regionen	5 Jahre
Binet C	Hb ≤10,0 g/dl, TZ <100 G/l	2-3 Jahre
Abkürzungen: TZ: Thrombozyten; LK: Lymphknoten; Hb: Hämoglobin		

Quelle: [10]

Die Stadieneinteilung ist einfach anzuwenden und erfordert keine apparativen Zusatzuntersuchungen wie z. B. bildgebende Verfahren. Bei der körperlichen Untersuchung gelten hierbei zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen als je eine Region. Als vergrößert gelten Lymphknoten >1 cm. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich gemäß der Stadieneinteilung nach Binet etwa 60% der Patienten im Stadium A, 30% im Stadium B und 10% im Stadium C [2].

Während asymptomatische Patienten im frühen Stadium der CLL im Median mehr als 10 Jahre überleben, gilt dies nicht für symptomatische Patienten oder bei progressiver Erkrankung. Patienten, die auf die derzeitigen Therapiemöglichkeiten refraktär sind oder nur eine kurze Remission (<2 Jahre) erzielen, sowie rezidierte Patienten mit Nachweis einer genetischen Anomalie (wie 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) oder unmutierten variablen Regionen der schweren Ketten der Immunglobuline (IGHV)-Status haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1–2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie [12, 13]. Diese Patienten werden zur Gruppe der Hochrisiko-CLL gezählt und erfordern ein alternatives Behandlungskonzept [2, 4, 14, 15] (siehe Abschnitt 3.2.2). Eine Wiederholung der Vortherapie sollte bei diesen Patienten nicht erfolgen [16].

Mit zunehmender medizinischer Erkenntnis und technischen Möglichkeiten wurde basierend auf prospektiv erhobenen Daten von 1948 CLL-Patienten, die an Phase-3-Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) teilnahmen, ein Prognose-Index für CLL-Patienten entwickelt und validiert, der sowohl genetische Aberrationen als auch Aspekte wie Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand in die Risikobetrachtung miteinbezieht (siehe Tabelle 3-3). Der Prognose-Index wurde anschließend im Rahmen einer externen Validierung an 676 neu-diagnostizierten CLL-Patienten der Mayo Clinic bestätigt [17].

Tabelle 3-3: Risikofaktoren gemäß des neuen internationalen Prognose-Index für CLL

Variable	Beschreibung	Grad
del 17p	liegt vor	6
Serum-Thymidinkinase	<10 U/L	2
Serum- β_2 -Mikroglobulin	>3,5 mg/L	2
	>1,7 mg/L ≤ 3,5 mg/L	1
IGHV-Mutations-Status	unmutiert	1
ECOG-Performance-Status	>0	1
del 11q	liegt vor	1
Geschlecht	männlich	1
Alter	>60 Jahre	1
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; del: Deletion; IGHV: variable Regionen der schweren Ketten der Immunglobuline; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group		

Quelle: [17]

Ursachen der Erkrankung

Die Ursachen von chronischen Leukämien gelten als weitgehend ungeklärt [18]. Bevölkerungsbezogene Erhebungen haben ein um den Faktor 8,5 erhöhtes Auftreten von CLL bei Angehörigen ersten Grades gegenüber Angehörigen der Kontrollgruppe ergeben [4]. Genotypisierungsstudien liefern einen Hinweis darauf, dass eine Reihe von Genlokationen mit einem leicht erhöhten Erkrankungsrisiko für CLL assoziiert sind [19, 20].

Männer sind im Verhältnis 60:40 häufiger von einer CLL betroffen als Frauen. Mit einem medianen Alter bei der Erstdiagnose von 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen gilt die CLL als eine Erkrankung des Alters [4].

Pathogenese

Eine der wichtigsten Einsichten in die Pathogenese dieser Erkrankung lieferte die Erkenntnis, dass der B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg essentiell für die Proliferation und das Überleben von malignen CLL-Lymphozyten ist. Die bisherigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass antigen-abhängige und antigen-unabhängige BCR-Signale eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CLL spielen. Nach dem heutigen Verständnis expandiert die CLL-Erkrankung aus sogenannten Proliferationszentren in Lymphknoten, Knochenmark und Milz, in denen der BCR-Signalweg aktiviert ist [21, 22]. Die CLL gilt als eine genetisch sehr heterogene Erkrankung [3].

Der BCR-Komplex wird von einem membrangebundenen Immunglobulin M (IgM) gebildet. Die Bindung von löslichem oder membrangebundenem Antigen an den Rezeptor führt über eine Phosphorylierung zur Aktivierung einer Signalkette von weiteren Kinasen und Adapterproteinen. Die beiden Kinasen, die in der Signalkette abwärts unmittelbar auf den BCR-Komplex folgen, die Milz-Tyrosinkinase und die Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase), sind bei der Mehrzahl der CLL-Patienten überaktiviert [23, 24].

Das Konzept der Inhibition dysregulierter Kinasen, das in den letzten Jahren zu entscheidenden Fortschritten in onkologischen Therapien geführt hat, wird nun auch für die Behandlung der CLL genutzt [25]. PI3-Kinasen sind Lipidkinasen, die mit vier verschiedenen Isoformen der katalytischen Untereinheiten p110 α , p110 β , p110 γ und p110 δ vorkommen [26, 27]. Aufgrund der zentralen Beteiligung der PI3-Kinasen (PI3K) an zahlreichen essentiellen Zellfunktionen wie z. B. Zellwachstum oder Differenzierung hätte eine generelle Hemmung aller PI3-Kinasen schwerwiegende Folgen. Da sich das Vorkommen der PI3-Kinase-p110 δ aber vorwiegend auf Leukozyten beschränkt, und Vermehrung und Überleben der CLL-Zellen zudem hochgradig abhängig von PI3K sind [28], ergibt sich daraus ein idealer Angriffspunkt für eine effektive CLL-Therapie. Als spezifischer Inhibitor für die PI3-Kinase-p110 δ greift Idelalisib selektiv an dieser in CLL-Zellen überregulierten Stelle des Signalweges ein und inhibiert damit gezielt deren Vermehrung und Überleben [29, 30], ohne andere normale Immunzellen oder -mechanismen zu beeinträchtigen [31].

Therapieziele

Aufgrund extremer Heterogenität im natürlichen Verlauf der Erkrankung ergeben sich unterschiedliche Behandlungsindikationen für die CLL. Patienten im frühen Stadium sowie Patienten mit einer stabilen Erkrankung werden bisher zumeist keiner Behandlung unterzogen. Analysen deutscher Registerdaten führen zu Schätzungen von einem Drittel bis 50% aller CLL-Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung nie eine medikamentöse Behandlung bekommen [32]. Die Empfehlung des beobachtenden Abwartens (Watch-and-Wait-Strategie) gründet auf der Erkenntnis aus prospektiv randomisierten Studien, in denen

eine sofortige Therapie mit einer verzögert einsetzenden Therapie verglichen wurde. Es zeigten sich keine Unterschiede im Langzeitüberleben [33-35].

Progressive oder fortgeschrittene Erkrankungen sprechen auf Chemo(immun)therapien an, gelten aber bisher als unheilbar. Die einzige kurative Option stellt die allo SZT dar, welche jedoch aufgrund zum Teil hoher therapieassoziierten Komplikationen nur für eine begrenzte Anzahl von Patienten in Frage kommt [2, 23, 36].

In den vergangenen Jahren hat es in der Arzneimittelentwicklung deutliche Fortschritte in der Therapie der CLL gegeben [11, 37]. Die Kombination von Immuntherapien mit bis dato allein eingesetzten Chemotherapien (wie FC-R [Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab] oder B-R [Bendamustin + Rituximab]) hat zu verlängerten Überlebenszeiten geführt [4, 35]. Das Behandlungsziel konnte damit bereits von der reinen Symptomlinderung auf eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit sowie der Überlebenszeit ausgeweitet werden [2, 35].

Die erzielten Fortschritte in der Therapie gelten jedoch nicht gleichermaßen für alle Patienten. Die CLL ist eine Erkrankung des Alters, folglich müssen vermehrt Komorbiditäten, funktionale Beeinträchtigungen und eingeschränkte Organfunktionen in der Therapie (-auswahl) berücksichtigt werden. Somit liegt das Therapieziel in einer guten Balance aller relevanten Aspekte [38, 39] (siehe Abbildung 2).

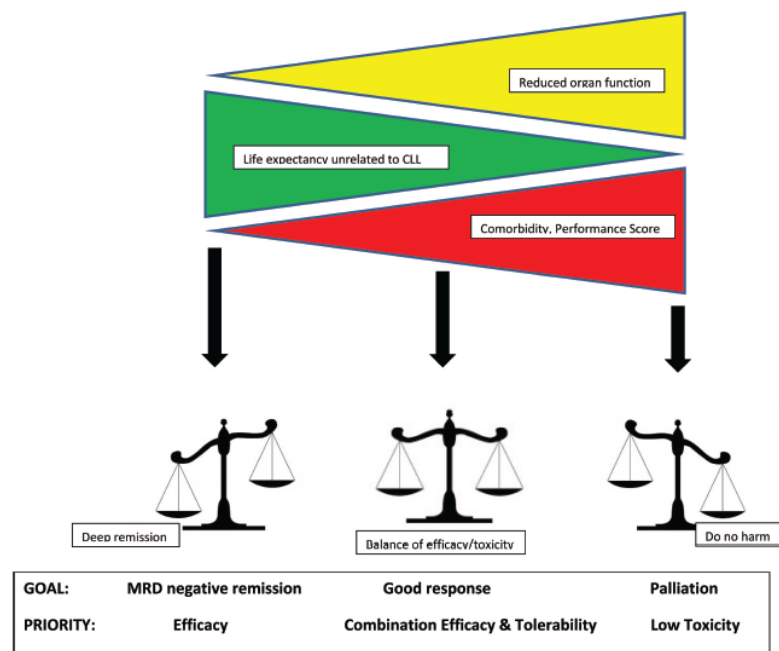


Abbildung 2: Festlegung der Therapieziele bei CLL-Patienten im hohen Alter

Abkürzungen: CLL – Chronische lymphatische Leukämie; MRD – Minimal Residual Disease

Quelle: [38]

Neue Behandlungsstrategien finden sich in zielgerichteten Therapien, die spezifisch an Signalproteinen von CLL-Zellen und ihrem Microenvironment angreifen und deshalb eine geringe Toxizität ohne Myelosuppression zeigen [31, 37]. Auch können Kinase-Inhibitoren (wie Idelalisib und Ibrutinib) ohne Chemotherapien eingesetzt werden. Dies wirkt sich ebenfalls positiv auf das Nebenwirkungsprofil aus [40, 41], weisen Chemotherapien doch einen eher unspezifischen Wirkmechanismus auf, der in der Regel mit einer hohen zytotoxischen Wirkung und Immunsuppression verbunden ist [42].

Behandlungspfade in der CLL-Therapie

Die Therapieentscheidung nach der Erstdiagnose wird unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren getroffen [2, 38, 43]:

- Körperliche Verfassung mit Fitness und Komorbiditäten unabhängig vom Alter unter Berücksichtigung der Kreatinin-Clearance (CrCl) und des Punktwertes des *cumulative illness rating scale* (CIRS) zur Unterscheidung in fitte, sogenannte „go-go“, unfitte, sogenannte „slow-go“ und gebrechliche, sogenannte „no-go“ Patienten;
- Individuelles Risikoprofil der Erkrankung anhand genetischer Veränderungen (z. B. 17p-Deletion);
- Stadium der Erkrankung nach Binet sowie krankheitsassoziierte Symptome.

Patienten im frühen Stadium (Binet A und B) sowie Patienten mit einer stabilen Erkrankung werden bisher keiner medikamentösen Behandlung unterzogen [4].

Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung (Binet C) und einer aktiven, d. h. rasch voranschreitenden oder symptomatischen Erkrankung (z. B. Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie; massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie) sollten hingegen medikamentös behandelt werden [2, 4, 43, 44].

Basierend auf den vorstehenden Kriterien ergibt sich eine beträchtliche Anzahl unterschiedlicher Patientengruppen mit jeweiligen Therapieempfehlungen (siehe Abbildung 3). Ein allgemein gültiges Behandlungsregime ist nicht erkennbar und würde der komplexen Situation auch nicht gerecht. Für Patienten ohne genetische Anomalien zeigt sich, dass in der *Erstlinientherapie* die Chemoimmuntherapie als Standard anzusehen ist [4, 43-45]. Dabei wird eine Chemotherapie (basierend auf Wirkstoffen wie Fludarabin, Cyclophosphamid oder Bendamustin) mit einem Immuntherapeutikum (Anti-CD20-Antikörper wie Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) kombiniert [4, 23, 45-52].

Besonderer Behandlungsbedarf: Hochrisikopatienten

Als Hochrisikopatienten werden Patienten definiert, die einen genetischen Defekt (z. B. 17p-Deletion, TP53-Mutation oder 11q-Deletion) aufweisen und/oder nur schlecht auf eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie ansprechen. Alle verfügbaren Analysen zeigen, dass zwischen dem genetischen Profil und dem Therapieergebnis ein starker Zusammenhang besteht [15, 53]. Eine 17p-Deletion prognostiziert eine Resistenz auf die meisten verfügbaren Therapien und erhöht das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf [15, 43, 44]. Die Ansprechrate ist bei Hochrisikopatienten nach einer Chemo(immun)therapie niedriger. Das

progressionsfreie Überleben (Progression-free survival; PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) sind deutlich verkürzt [4, 45, 54-56]. Auch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit einer 17p-Deletion nach einer Chemo(immun)therapie eine komplette Remission erreichen, sehr selten, wie die Studie CLL8 zeigen konnte: Während in der Gruppe ohne eine 17p-Deletion komplette Ansprechraten von 21,8% (F-C; Fludarabin + Cyclophosphamid) bzw. 44,1% (FC-R; Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab) erzielt wurden, lag in der Gruppe mit 17p-Deletion die Rate kompletter Remissionen unabhängig von der Behandlung nur bei 2,3% [15].

Chromosomale Aberrationen treten entweder primär oder sekundär in Folge der medikamentösen Behandlung auf. Während eine 17p-Deletion nur bei 5–8% der behandlungsnaiven CLL-Patienten vorkommt [44], liegt der Anteil bei refraktären Patienten nach einer intensiven FC-R-Therapie bei bis zu 50% [15, 54, 57]. Da ca. 80% mit einer 17p-Deletion auch eine TP53-Mutation auf dem verbleibenden Allel aufweisen, beträgt die Inzidenz für TP53-Mutationen entsprechend 8–12% in der primären Behandlungssituation und bis zu 50% in der refraktären Situation nach einer intensiven Therapie [57]. Häufig ist das Nicht-Ansprechen auf Fludarabin mit der Risiko-Deletion 17p und/oder einer TP53-Mutation verbunden, da das Purin-Analogon Fludarabin seine Wirkung über den p53-Signalweg entfaltet [23].

Bei Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wird bereits in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit einem der beiden neuen Kinase-Inhibitoren Idelalisib oder Ibrutinib empfohlen (vgl. Abbildung 3). Beide Substanzen wurden sofort nach Markteintritt in die überarbeiteten CLL-Leitlinien der DGHO aufgenommen. Langzeitdaten der entsprechenden klinischen Studien bestätigen die klinische Relevanz dieser neuen Therapieoptionen und etablieren die Kinase-Inhibitoren als neue, empfohlene Therapien bei Hochrisikopatienten [58]. Obwohl die Zulassung für den Wirkstoff Alemtuzumab im August 2012 vom Hersteller zurückgegeben wurde [59], wird dieser für Hochrisikopatienten trotzdem weiter empfohlen – ein Ausdruck des medizinischen Bedarfs innerhalb dieser Patientenpopulation [4, 46, 53, 60].

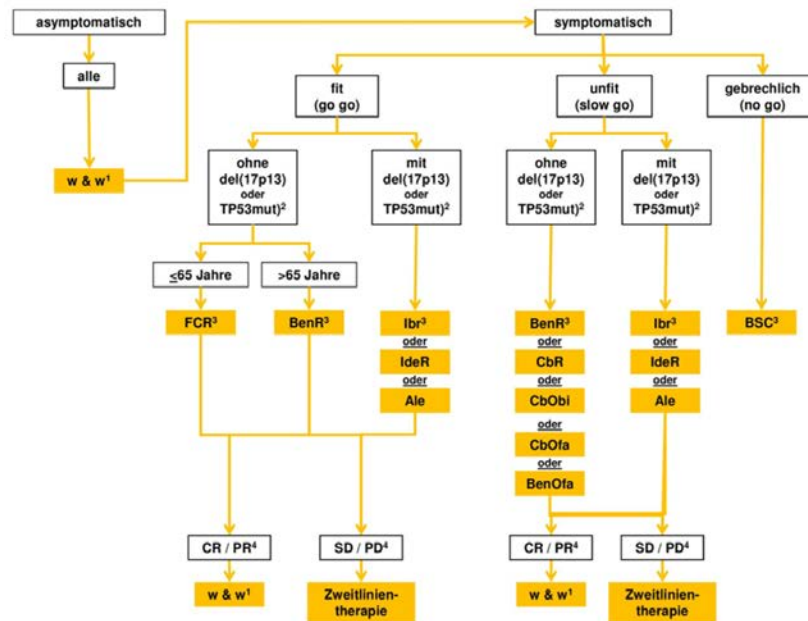


Abbildung 3: Erstlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO)

Legende: → palliativer Therapieansatz

¹w & w - watch and wait, ²zur Methodik siehe Kapitel 5.2., Diagnostik, der Leitlinie [4]; ³Therapie: Ale - Alectuzumab, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, Cb - Chlorambucil, F - Fludarabin, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, R - Rituximab; ⁴PD - Progress, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung

Quelle: [4, 61]

In der *Zweitlinie- und allen folgenden Linien* müssen bei der Auswahl der Rezidivtherapie zusätzlich zur körperlichen Verfassung und zum Risikoprofil noch die Art der Vortherapie und die damit erreichte Remissionsdauer (Früh- vs. Spätrezidiv) berücksichtigt werden [2, 4, 46]. Im Allgemeinen kann die Erst- bzw. Vorlinientherapie wiederholt werden, wenn ein Ansprechen von mindestens zwölf Monaten (>2–3 Jahren im Falle einer Chemoimmuntherapie) beobachtet wurde [4, 62].

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass durch den Fortschritt der Erkrankung und den Einsatz intensiver Chemo(immun)therapie in den Vortherapien mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, was sie für einen weiteren Einsatz mit einer Chemotherapie ungeeignet werden lässt [63, 64]. Viele Patienten können daher nicht mehr mit einer Chemotherapie bzw. überhaupt mit aggressiven Therapien behandelt werden, insbesondere wenn sie sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden oder vielfältige Komorbiditäten aufgrund eines hohen Alters bei der Erstdiagnose hinzukommen [28, 38, 39, 64]. Außerdem reduzieren sich die Behandlungsoptionen in späteren Linien allein schon aufgrund der Tatsache, dass bei einem Frührezidiv die vorangegangene Therapie sinnvollerweise nicht mehr eingesetzt werden sollte. Dass mit den neuen Kinase-Inhibitoren das Therapiespektrum vorbehandelter Patienten deutlich erweitert wurde und auch eine Behandlung der CLL ganz ohne Chemotherapien

möglich ist, zeigen die Behandlungsempfehlungen für Idelalisib und Ibrutinib sowohl bei fitten als auch bei unfitten Patienten [4, 11] (siehe Abbildung 4).

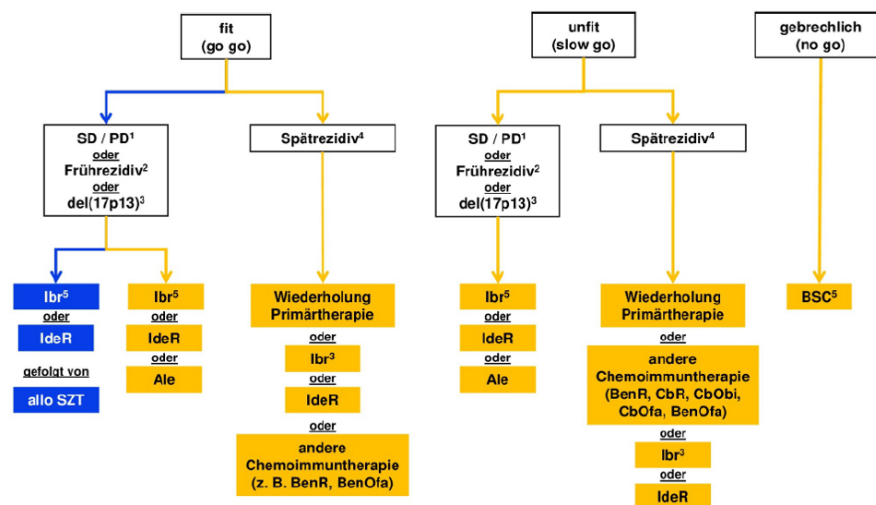


Abbildung 4: Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO)

Legende: → palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

¹PD - Progress, SD - stabile Erkrankung; ²Frührezidiv - innerhalb von 2-3 Jahren; ³zur Methodik siehe Kapitel 5.2., Diagnostik, der Leitlinie [4]; ⁴Spätrezidiv - nach >2-3 Jahren; ⁵Therapie: Ale - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, Cb - Chlorambucil, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, R - Rituximab

Quelle: [4, 61]

Die allo SZT, welche die einzig kurative Option in der Behandlung der CLL darstellt, wird von der DGHO für Patienten mit Therapie-refraktärer, früh rezidivierter CLL oder Nachweis einer 17p-Deletion bzw. TP53- Mutation empfohlen, wenn der Verlauf und der körperliche Zustand dies zulassen [4, 36, 65, 66]. Der Einsatz einer allo SZT konnte durch hohe Überlebensraten, welche in verschiedenen Studien gezeigt wurden, bestätigt werden [67].

In einem Update-Bericht zur Konferenz der American Society of Hematology (ASH) von 2014 wird abschließend hervorgehoben, wie schnell die Zulassung der drei neuen Substanzen Obinutuzumab, Idelalisib und Ibrutinib das Spektrum der Therapieoptionen in der CLL verändert haben. Zukünftige Schwerpunkte in der weiteren Entwicklung der CLL-Therapie sollen nun in der Optimierung neuer Wirkstoffkombinationen und Behandlungsoptionen sowie im Management von Langzeit-Toxizitäten liegen [58].

Responsekriterien

Anhand standardisierter Responsekriterien innerhalb klinischer Studien werden einheitliche Endpunkte und vergleichende studienübergreifende Bewertungen von Arzneimittelwirkungen gewährleistet. In den 80er und 90er Jahren entwickelte und überarbeitete eine Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (NCI) die Leitlinien und Kriterien, die eine uniforme Evaluation des Therapieansprechens bei malignen Lymphomen gewährleisten sollen [68, 69]. Im Jahr 2007 wurden die NCI-Kriterien von 1996 durch den IWCLL um Leitlinien zur Bewertung

geringer Resterkrankungen nach Therapieende erweitert [7, 70]. Mit der Entwicklung von Kinase-Inhibitoren und Beobachtungen, die dabei bzgl. des Therapieansprechens gemacht wurden, wird derzeit eine weitere Anpassung der Kriterien erwogen. So hat sich gezeigt, dass Inhibitoren des BCR-Signalwegs – anders als bei bisherigen Therapien in der CLL – trotz partieller Remissionen (PR) zu lang andauernden Ansprechraten mit einer sich langsam verringernden Krankheitslast führen [22, 71]. Sogar in höchst refraktären Erkrankungsstadien wurden mit PI3K-Delta-Inhibitoren Remissionen erreicht, die über 12 bis 18 Monate anhielten [28].

Dass aufgrund der voranschreitenden Entwicklung neuer Arzneimittel eine Notwendigkeit zur Überarbeitung der Kriterien gesehen wird, zeigt sich auch in der Klarstellung von Hallek et al., aus dem Jahr 2012. Hierin heißt es, dass die charakteristische vorübergehend deutlich erhöhte Anzahl an peripheren Lymphozyten im Verlauf einer Therapie mit inhibierenden Substanzen des BCR-Signalwegs – wie Idelalisib – nicht fälschlicherweise als progressive Erkrankung oder Behandlungsversagen betrachtet werden darf [72]. Diese Lymphozytose geht mit einer gleichzeitigen Verringerung der Lymphknotengröße einher und ist im Gegensatz zur Bewertung durch traditionelle Responsekriterien nicht mit einer Krankheitsprogression assoziiert [73-75] (siehe Abbildung 5).

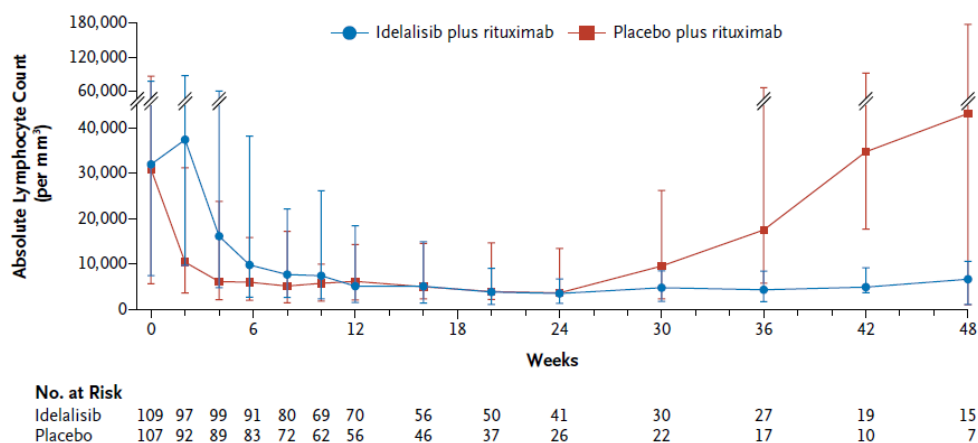


Abbildung 5: Veränderung in der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf mit Idelalisib plus Rituximab bzw. Placebo plus Rituximab

Quelle: [76]

Da die jetzigen Responsekriterien diese Wirkung der neuen Substanzklassen nicht berücksichtigen, wurden bereits neue Kategorien von Ansprechraten vorgeschlagen, z. B. „partial response with lymphocytosis“, „objective response“ oder „nodale response“. Außerdem könnte eine Quantifizierung der Lymphozyten-Umverteilung in die Definition der „overall response“ aufgenommen werden [73].

Zielpopulation – CLL

Basierend auf dem dargestellten medizinischen Bedarf und den Ergebnissen der klinischen Studien mit Idelalisib ist die Zielpopulation für die Therapie mit Idelalisib die Population, für welche die europäische Zulassung erteilt wurde:

Anwendungsgebiet gemäß Erstzulassung [14]:

Zydelig[®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.*

Aufgrund eines am 11. März 2016 eingeleiteten und derzeit laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Zydelig[®] (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [77]) wurde die Indikation bis zum Abschluss des Verfahrens wie folgt geändert [41]:

Zydelig[®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 [41]) oder*
- *zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig[®] initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4 [41]).*

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.

In der CLL bestand (und besteht) ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die zielgerichtet in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung eingreifen, langanhaltende Remissionen erzielen, dabei trotzdem noch gut verträglich sind und mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehen. Dieser ungedeckte medizinische Bedarf wurde auch von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) gesehen, die im Rahmen der Erstzulassung über den Wirkstoff Idelalisib schreibt: „...*There is an unmet medical need and a need for new treatment options in relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and in refractory indolent NHL (iNHL)*“ [78].

Rezidive treten im Laufe der Erkrankung in immer kürzeren Abständen auf, während das Ansprechen auf neue Therapien stetig abnimmt [79] (siehe Abbildung 6). Aufgrund dessen schöpft die Mehrzahl der Patienten im Laufe der Behandlung die Therapiemöglichkeiten weitgehend aus [79]; zum darauf folgenden Zeitpunkt ist ihre weitere Prognose schlecht. Das grundsätzliche Problem aller Chemotherapien ist, dass sie die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr des Patienten weiter erschöpfen. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen. Die langfristige Entstehung von bösartigen Zweiterkrankungen wird ebenfalls der Chemotherapie zugeschrieben und stellt einen wichtigen Aspekt dar, der bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen ist [80, 81]. Auch geht mit jedem Rezidiv eine Abnahme der Lebensqualität einher. Da es sich bei der CLL um eine chronische Erkrankung handelt, spielt auch die Verbesserung bzw. Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die gegenüber der Norm deutlich reduziert ist und im Krankheitsverlauf immer weiter abnimmt (siehe Abbildung 7), eine entscheidende Rolle [51, 52, 82].

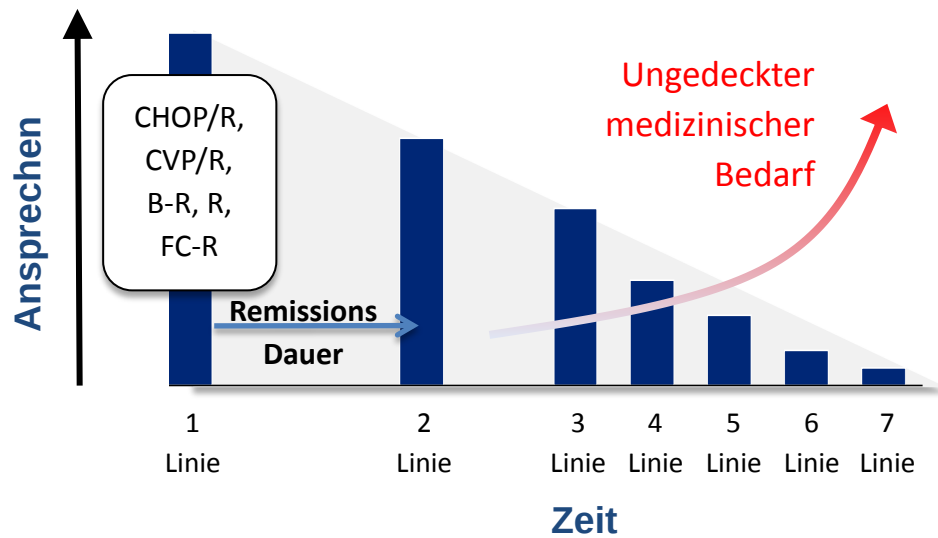


Abbildung 6: Steigender medizinischer Bedarf mit jeder weiteren Therapielinie

Abkürzungen: R - Rituximab; CHOP/R - Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison ± Rituximab;
 CVP/R - Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison ± Rituximab; B-R – Bendamustin + Rituximab;
 FC-R - Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Quelle: in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009 [83]

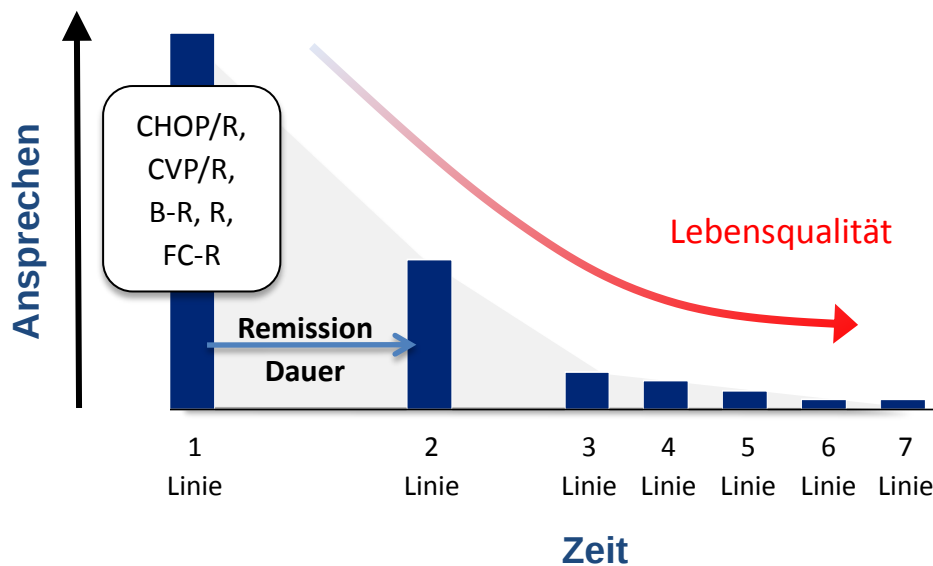


Abbildung 7: Abnehmende Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung

Abkürzungen: R - Rituximab; CHOP/R - Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison ± Rituximab;
 CVP/R - Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison ± Rituximab; B-R – Bendamustin + Rituximab;
 FC-R - Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Quelle: in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009 [83]

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Idelalisib ist der erste Phosphatidylinositol 3-Kinase delta (PI3K- δ -Isoform) Inhibitor, der zur Behandlung der CLL zugelassen ist [41] und hat sich als wichtige Therapieoption etabliert [4, 79].

Nachdem bereits vor der Zulassung von Seiten der EMA das hohe Potential von Idelalisib gesehen wurde, den medizinischen Bedarf zu decken,

"...The data provided suggest that Idelalisib in monotherapy or in combination with chemotherapy or immunotherapy is highly active in terms of response rate, duration of response, PFS and OS in iNHL and CLL.

The Benefit of this high activity in CLL patients is further supported by results of a Phase 3 randomized, controlled study [78]"...

bewertete die American Society of Clinical Oncology (ASCO) Idelalisib als Fortschritt des Jahres 2014 [84]. Die ASCO kommt in ihrem Bericht zu der Einschätzung, dass die neuen Therapieansätze in der Onkologie – zu denen Idelalisib zählt – das Potential haben, die Behandlungsrealität der CLL nachhaltig zu transformieren und in Richtung Chemotherapie-freier Behandlungsalternativen zu verändern. Diese Einschätzung lässt sich als konsequente Fortführung der „Breakthrough designation“ von Idelalisib und der hierzu gehörigen Definition des Begriffs im Rahmen der Diskussion des Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) verstehen: „...a drug fundamentally alters the way oncologists think about a disease in terms of the prognosis, treatment options, and quality of life of our patients...“ (eigene Übersetzung: ein Arzneimittel, das fundamental die Denkweise über eine Erkrankung bzgl. Prognose, Therapieoptionen und Lebensqualität ändert) [85, 86].

Idelalisib bietet CLL-Patienten eine neue, wirksame und sichere Therapieoption [27]. Dass dies auch von der medizinischen Fachwelt so gesehen wird, zeigt die Aufnahme von Idelalisib in die Leitlinien der DGHO sofort nach der Markteinführung [4]. Idelalisib wird von der DGHO gemeinsam mit Ibrutinib als Substanz der Zukunft für die CLL bezeichnet [87]. Im Einzelnen heißt es in der Stellungnahme der DGHO zur frühen Nutzenbewertung über die pivotal Zulassungsstudie, in der die Kombination Idelalisib + Rituximab gegen Rituximab verglichen wurde: „Idelalisib führte bei rezidierten CLL-Patienten mit signifikanter Komorbidität in Kombination mit Rituximab zu einer höchst beeindruckenden Steigerung der Remissionsrate und einer ebenso beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie. Idelalisib führte ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik, der Lebensqualität und der Gesamtüberlebenszeit. Die Nebenwirkungen von Idelalisib betreffen vor allem die Hämatopoese. Sie sind gut überwacht und beherrschbar [53]“.

Idelalisib (Zydelig®) wurde am 18. September 2014 in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL zugelassen, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben sowie als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie

ungeeignet sind [14, 41] (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135). (Zu beachten: Anpassung des Zulassungstextes zu Idelalisib im derzeit laufenden europäischen Risikobewertungsverfahren der Europäischen Kommission.)

Aufbauend auf dieser Zulassung wurden Daten der klinischen Phase-3-Studie GS-US-312-0119 bei der EMA eingereicht, in welcher Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab, einem weiteren Vertreter aus der Wirkstoffklasse der Anti-CD20-Antikörper, eingesetzt wird. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 und bilden zukünftig die Grundlage für die Anpassung des Wortlauts im Anwendungsgebiet der CLL („*Idelalisib in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab)*“). Hierin spiegelt sich das therapeutische Ziel wider, Idelalisib nicht nur in Kombination mit Rituximab, sondern auch zusammen mit weiteren Wirkstoffen derselben Wirkstoffgruppe einsetzen zu können und somit den Kreis der Möglichkeiten einer patientenindividuellen Behandlung zu erweitern.

Am 25. Februar 2016 hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) Zydelig® im Anwendungsgebiet der CLL eine „positive opinion“ zu einer Zulassungserweiterung um die Kombination mit Ofatumumab erteilt. Da die finale Entscheidung der Europäischen Kommission zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht vorlag, ist die Bewertung von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab nicht Bestandteil der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung [88].

Um weitere klinische Erkenntnisse zum Stellenwert von Idelalisib in der Behandlung von CLL-Patienten zu erhalten, führt Gilead Sciences derzeit u. a. weitere Studien mit Idelalisib bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten CLL-Patienten durch, welche die Wirksamkeit und Sicherheit in Kombination mit anderen Therapieoptionen evaluieren [89-96]. Auf der letztjährigen Konferenz der American Society of Hematology (ASH) konnte Gilead Sciences in einem *late breaking abstract* bereits Daten der kurz zuvor aufgrund hervorragender Daten nach der ersten Interimanalyse entblindeten Phase-3-Studie GS-US-312-0115 zeigen, in der Idelalisib in Kombination mit der Chemoimmuntherapie B-R versus B-R verglichen wird [97-99].

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.

Im vorliegenden Nutzendossier werden die im G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Idelalisib vom 19. März 2015 (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) festgelegten Patientenzahlen für alle Berechnungen herangezogen [100]. Dem Beschluss lagen die von Gilead Sciences im Nutzendossier zu Idelalisib [101] angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zugehörigen Analysen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [102] zugrunde. In der genannten Spanne berücksichtigt der G-BA Unsicherheiten in der Datenlage und betont, dass aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage eine präzisere Angabe sowie die Bestimmung von Patientenzahlen für einzelne Teilpopulationen innerhalb der Patientengruppe mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, nicht möglich sind [100] (siehe Tabelle 3-7).

Die gleichen Zahlen wie im G-BA-Beschluss zu Idelalisib wurden auch im nachfolgenden Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib im Anwendungsgebiet der CLL durch den G-BA bestätigt [103].

Da sich die Datenlage seit diesem Zeitpunkt nicht signifikant verändert hat, sieht Gilead Sciences dieses Vorgehen als gerechtfertigt und zielführend an. Gilead Sciences geht des Weiteren davon aus, dass alle für die ursprüngliche Herleitung der Patientenzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der Zielpopulation von Idelalisib getroffenen Annahmen gegenwärtig weiterhin gültig sind. Der Vollständigkeit halber und aus Transparenzgründen werden nachfolgend, jedoch in etwas verkürzter Form, die Datengrundlagen und methodischen Schritte erneut dargestellt, die Gilead Sciences im ursprünglichen Nutzendossier zu Idelalisib (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) herangezogen und unternommen hatte, um eine Schätzung der Patientenzahlen insgesamt und der Patientenzahlen in der GKV herzuleiten.

Das gewählte methodische Vorgehen umfasste die folgenden Schritte:

1. Abruf der aktuellsten verfügbaren Daten des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Institut (RKI):

Leukämien (C91-C95):

Inzidenzen: Fallzahlen, rohe Inzidenz, altersstandardisiert nach Europa-Standard (ESR) bzw. Welt-Standard (WSR), Gesamt/Männer/Frauen

Prävalenzen: 1-Jahresprävalenz, 5-Jahresprävalenz Gesamt/Männer/Frauen

CLL (C91.1):

Inzidenzen: Fallzahlen, rohe Inzidenz, ESR, WSR

Prävalenzen: keine Daten vorhanden

2. Berechnung der CLL-Prävalenz anteilig aus den Prävalenzen der Leukämie [18].
 - a. Die 1- und 5-Jahresprävalenzen werden als Ober- und Untergrenze für die CLL-Population bezogen auf die deutsche Bevölkerung angesehen.
 - b. Entsprechende Umrechnung auf die Zielpopulation in der GKV
3. Ermittlung der Behandlungsraten (Anzahl Patienten), die für a.) Zweit- Dritt- und Folgelinien sowie für b.) alle Linien für Patienten mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, wenn diese für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, in Frage kommen.

Die einzelnen Annahmen und Rechenschritte sind im Dossier vom 22. September 2014 nachzulesen [101] und sollen an dieser Stelle nicht nochmals dargestellt werden. Für die 1- und 5-Jahresprävalenz der CLL innerhalb Deutschlands ergaben sich die in Tabelle 3-4 dargestellten Zahlen.

Tabelle 3-4: Ableitung der Prävalenz für CLL als prozentualer Anteil der Leukämien

Prävalenzen aller Leukämien (C91-C95) in Deutschland (2010)			
2010	Frauen	Männer	Gesamt
1-Jahresprävalenz	3.710	5.225	8.935
5-Jahresprävalenz	15.101	20.159	35.260
CLL als % aller Leukämien	34%	40%	37%
Geschätzte Prävalenzen der CLL (C91.1) in Deutschland (2010)			
2010	Frauen	Männer	Gesamt
1-Jahresprävalenz	1.261	2.090	3.351
5-Jahresprävalenz	5.134	8.064	13.198
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie			

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

Für die Fortschreibung der Inzidenz und Prävalenz für die CLL ergaben sich entsprechend die in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 errechneten Prävalenzen.

Tabelle 3-5: 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2004 bis 2010

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	10,8	11,1	11,3	11	11,1	11,2	10,9
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	40,8	41,5	42,2	42,7	42,9	43,3	43,1
Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner; Männer und Frauen zusammengefasst Quelle: [104]							

Tabelle 3-6: Errechnete Tendenz der 1- und 5-Jahresprävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2021 und Prognose für CLL

Errechnete Entwicklung der Prävalenzen aller Leukämien (C91-C95) in Deutschland							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	11,0	11,0	11,0	11,1	11,1	11,1	11,1
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	45,1	45,5	46,0	46,4	46,8	47,2	47,7
CLL als 37%-iger Anteil aller Leukämien (Gesamt für Frauen und Männer)							
Errechnete Entwicklung der Prävalenzen der CLL (C91.1) in Deutschland							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Durchschnittliche 1-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
Durchschnittliche 5-Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner	16,7	16,8	17,0	17,2	17,3	17,5	17,6
Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: nach [104]							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) 1-Jahres vs. 5 Jahresprävalenz (Zahlen gemäß eigener Berechnung)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)¹ 1-Jahres vs. 5 Jahresprävalenz (Zahlen gemäß dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung zu Idelalisib vom 19. März 2015) [100]
Idelalisib gesamt	2.490 bis 9.805	2.200 bis 7.800
Davon vorbehandelte CLL-Patienten	2.222 bis 8.750	2.000 bis 7.500
Nicht-vorbehandelte Hochrisiko-CLL-Patienten	268 bis 1.056	200 bis 300
¹ Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß eigener Berechnung: Idelalisib gesamt: 2.128 bis 8.379, davon vorbehandelte CLL-Patienten: 1.899 bis 7.477, davon Nicht-vorbehandelte Hochrisiko-CLL-Patienten: 229 bis 902 Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronische lymphatische Leukämie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 dokumentieren die Herleitungsschritte für die Zielpopulationen der vorbehandelten CLL-Patienten sowie der nicht-vorbehandelten Hochrisiko-CLL-Patienten; die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde dem G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Idelalisib vom 19. März 2015 [100] entnommen.

Tabelle 3-8: Ableitung der Zielpopulation der vorbehandelten CLL in der Bevölkerung bzw. in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland: 81,75 Millionen [18]
1-Jahresprävalenz der CLL in der Gesamtbevölkerung: 3.351 CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der Gesamtbevölkerung: 13.197 CLL-Erkrankte
GKV-Versicherte in Deutschland: 69.861.000 GKV-Versicherte [105]
1-Jahresprävalenz der CLL in der GKV: 2.864 CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der GKV: 11.278 CLL-Erkrankte
Erwachsene GKV-Versicherte in Deutschland: 58.683.240
1-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 2.864 Erwachsene CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 11.278 Erwachsene CLL-Erkrankte
65% der CLL-Patienten werden in Erstlinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 2.178 bis 8.578 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 1.861 bis 7.330 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 1.861 bis 7.330 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
60% der CLL-Patienten (aus der Erstlinie) werden in Zweitlinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 1.307 bis 5.147 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 1.117 bis 4.398 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 1.117 bis 4.398 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
50% der CLL-Patienten (aus der Zweitlinie) werden in Drittlinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 653 bis 2.573 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz) <u>GKV-Versicherte</u> 558 bis 2.199 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)

<u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 558 bis 2.199 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
40% der CLL-Patienten (aus der Drittlinie) werden in Viert- oder Folgelinie behandelt (Annahme):
<u>Gesamtbevölkerung</u> 261 bis 1.029 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
<u>GKV-Versicherte</u> 223 bis 880 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
<u>Erwachsene GKV-Versicherte</u> 223 bis 880 (basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [106]

Tabelle 3-9: Ableitung der Zielpopulation der therapienaiven Hochrisikopatienten (Deletion 17p/TP53-Mutation) in der GKV

Erwachsene GKV-Versicherten in Deutschland: 58.683.240
1-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 2.864 Erwachsene CLL-Erkrankte Davon 8% Del 17p/TP53: 229 Erwachsene CLL-Erkrankte 5-Jahresprävalenz der CLL in der GKV (Erwachsene): 11.278 Erwachsene CLL-Erkrankte Davon 8% Del 17p/TP53: 902 Erwachsene CLL-Erkrankte
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [106]

Bei vorbehandelten Patienten mit CLL ist Idelalisib bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie zugelassen. Wie in Abschnitt 3.2.1 ausführlich dargestellt, bleibt zu berücksichtigen, dass durch den Fortschritt der Erkrankung und den Einsatz intensiver Chemo(immun)therapie in den Vortherapien mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, was sie für einen weiteren Einsatz mit einer Chemotherapie ungeeignet werden lässt [63, 64]. Aufgrund dessen unterteilte der G-BA das Kollektiv der vorbehandelten Patienten in solche, die eine Chemotherapie erhalten können und welche, für die eine weitere Chemotherapie nicht angezeigt ist [107, 108].

Genaue Zahlen dazu, bei wie vielen Patienten eine Chemotherapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist, liegen nicht vor. Um sich möglichen Größenordnungen zu nähern, wird eine Befragung der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München herangezogen, die CLL-Patienten – unabhängig der Therapielinie – anhand des CIRS-Scores auf ihre Fitness hin bewertete [109] (siehe Abbildung 8).

Es wird davon ausgegangen, dass ausschließlich fitte, sogenannte „go-go“ Patienten vom behandelnden Arzt als für eine Chemotherapie in Frage kommend eingestuft werden. Wie vorstehend erläutert, dürfte der Anteil dieser Patienten mit fortschreitenden Therapielinien tendenziell immer kleiner werden. Unter Berücksichtigung der Patienten, deren CIRS-Score

unbekannt ist, erscheint bei ca. 33–42% aller CLL-Patienten eine Chemotherapie nicht angezeigt. Bei etwa 58–67% der Patienten erscheint eine Behandlung mit einer Chemo(immun)therapie weiterhin angezeigt. Dies deckt sich mit Aussagen von Eisemann et al., 2015, in deren Erhebung bereits für Patienten der Erstlinie ein deutlicher Anteil von 31,5% der Patienten nicht für eine Kombinations-Chemotherapie mit Fludarabin in Frage kommt [110].

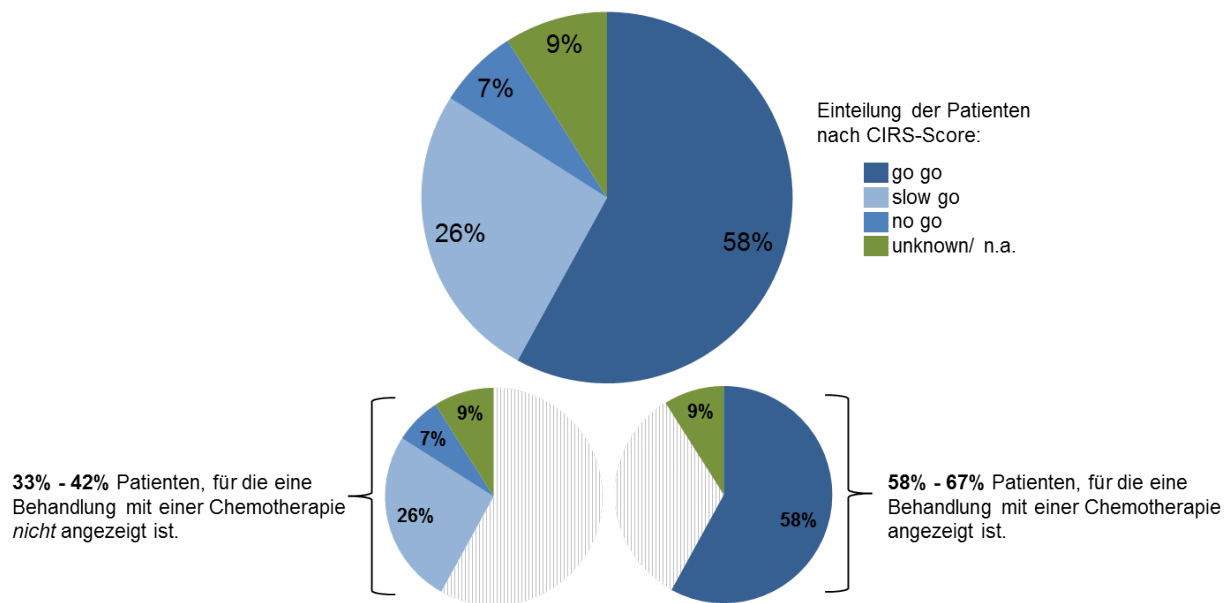


Abbildung 8: Geschätzte Patientenverteilung und Eignung für eine Chemotherapie gemäß CIRS-Score

Quelle: modifiziert nach [109] (Anzahl Patienten: n = 402)

Unter Berücksichtigung des CIRS-Scores zur Einteilung der Patienten nach Chemotherapie-Eignung und unter der Annahme, dass die skizzierte Verteilung der Patienten so auch innerhalb der Teilpopulation der GKV-Versicherten besteht, ergeben sich die in Tabelle 3-10 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-10 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, separiert nach Teilpopulationen

	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Idelalisib gesamt	2.200 bis 7.800
Davon vorbehandelte CLL-Patienten	2.000 bis 7.500
Davon vorbehandelte CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist*	1.160 bis 5.025
Davon vorbehandelte CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist*	660 bis 3.150
Nicht-vorbehandelte Hochrisiko-CLL-Patienten**	200 bis 300
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronische lymphatische Leukämie *Aufgrund der in Abbildung 8 dargestellten Patientenverteilung zur Aufteilung der vorbehandelten CLL-Patientenpopulation nach Chemotherapie-Eignung (Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind: 58-67% / Patienten, die für eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt sind: 33-42%) ergeben sich Unsicherheiten in den Patientenzahlen. Die errechneten Spannen für das jeweilige Patientenkollektiv stellen die kleinstmögliche und die größtmögliche Patientenzahl dar. **Im Rahmen des laufenden, europäischen Risikobewertungsverfahrens der Europäischen Kommission wurde die Indikation bis zum Abschluss des Verfahrens vorerst auf die Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig® initiiert wurde, eingeschränkt. Es wird trotzdem an den Zahlen des G-BA Beschlusses vom 19. März 2015 (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) festgehalten.	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Idelalisib in Kombination mit Rituximab	Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Erheblich	660 bis 3.150
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CLL: Chronische lymphatische Leukämie * Für die Teilpopulation 1a (vorbehandelte Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und die Teilpopulation 2 (therapienaive Hochrisikopatienten) wird aus den folgend genannten Gründen jeweils kein Zusatznutzen abgeleitet: • Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine geeigneten Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib in Teilpopulation 1a vor. • Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und der vorläufigen Empfehlung, die Anwendung von Idelalisib auf die Fortsetzung der Therapie bei Patienten zu beschränken, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, beansprucht Gilead Sciences für Teilpopulation 2 keinen Zusatznutzen.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 in der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus der Herleitung der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

Das Ausmaß des Zusatznutzens der Patientengruppe ergibt sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib der direkt vergleichenden Studie GS-US-312-0116 (ergänzt um Daten der Extensionsstudie GS-US-312-0117) im Vergleich mit Rituximab.

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.

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten wurden die Daten des RKI herangezogen. Des Weiteren wurden mittels Expertenbefragungen bzw. aus der Literatur Angaben zu den verschiedenen Therapielinien bzw. der Eignung für Chemo(immun)therapien abgeleitet. Zur finalen Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde der G-BA-Beschluss zu den Nutzenbewertungen zu Idelalisib und Ibrutinib herangezogen sowie zur weiteren Untergliederung nach Chemotherapieeignung die Daten einer Befragung der LMU München.

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] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. Auflage 2008.
- [2] Maurer C, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(42):2153-66.
- [3] Seiler T, Herold T, Ringshausen I, Dreyling M, Oduncu F, Wendtner C. Chronische lymphatische Leukämie und andere lymphozytische Lymphome. In: Maligne Lymphome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9 Auflage. in Dreyling M, Hrsg: Zuckschwerdt Verlag; 2012.
- [4] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.

- [5] Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. *Dis Mon.* 2012;58(4):153-67.
- [6] Kay NE, Hamblin TJ, Jelinek DF, Dewald GW, Byrd JC, Farag S, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002:193-213.
- [7] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. 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.* 2008;111(12):5446-56.
- [8] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Arzerra. Doc.Ref.: EMA/CHMP/195135/2010. 2010 [Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf].
- [9] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-34.
- [10] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206.
- [11] Hallek M. CME Information: Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology.* 2015;90(5).
- [12] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473-9. Epub 2010/08/11.
- [13] Tam CS, O'Brien S, Lerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leukemia & Lymphoma.* 2007;48(10):1931-9.
- [14] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [15] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:481-8.
- [16] Seiler T, C.M. W. Moderne Therapiekonzepte bei chronischer lymphatischer Leukämie. *Trillium Krebsmedizin.* 2015;24(3).
- [17] Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;124(1):49-62.
- [18] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
- [19] Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E, Sellick G, Wild R, et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* 2008;40(10):1204-10.
- [20] Enjuanes A, Benavente Y, Bosch F, Martín-Guerrero I, Colomer D, Pérez-Álvarez S, et al. Genetic Variants in Apoptosis and Immunoregulation-Related Genes Are Associated with Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Research.* 2008;68(24):10178-86.

- [21] Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(2):563-74.
- [22] Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
- [23] Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. *Journal Onkologie*. 2012(2):97-105.
- [24] Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120(6):1175-84.
- [25] Schmidt S, Gastl G. Zielgerichtete Therapie: Tyrosinkinaseinhibitoren in der klinischen Onkologie. *Onkologie heute*. 2015.
- [26] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:1008-18.
- [27] Shah A, Mangaonkar A. Idelalisib: A Novel PI3Kdelta Inhibitor for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Pharmacother*. 2015;49(10):1162-70.
- [28] Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(1):33-43.
- [29] Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;120(24):4684-91.
- [30] Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(3):229-43.
- [31] Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122(23):3723-34.
- [32] Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol*. 2015;33(1):15-22.
- [33] Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(10):861-8.
- [34] Unger C. Die medikamentöse Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. *Arzneimitteltherapie*. 2013;31:116-20.
- [35] Gribben JG, O'Brien S. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):544-50.
- [36] Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
- [37] Yu EM, Kittai A, Tabbara IA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Concepts. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5149-65.
- [38] Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:158-67.
- [39] Heraly B, Morrison VA. How I treat chronic lymphocytic leukemia in older patients. *J Geriatr Oncol*. 2015.
- [40] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Ibrutinib); Stand der Information: Juli. 2015.

- [41] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.
- [42] Robak P, Robak T. The Emerging Role of Ibrutinib and Idelalisib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Hematology & Transfusion*. 2013;1(1):1001.
- [43] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trümper L. Aktuelle und künftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukämie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse großzellige B-Zell-Lymphome. *Onkologie*. 2013;36 Suppl 1:11-8.
- [44] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2013;88(9):803-16.
- [45] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
- [46] Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG). Diagnostik und individualisierte Therapie der CLL. 2013.
- [47] Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. 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*. 2011;29(26):3559-66.
- [48] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014.
- [49] Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dillhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.
- [50] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. 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*. 2010;28(10):1756-65.
- [51] Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol*. 2008;143(5):690-7.
- [52] Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at Diagnosis and the Utility of Prognostic Testing in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 2010;116(20):4777-87.
- [53] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Idelalisib Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135 veröffentlicht am 02. Januar 2015 IQWiG Bericht Nr. 267. 2015.
- [54] Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:110-8.

- [55] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
- [56] Siddon AJ, Rinder HM. Pathology Consultation on Evaluating Prognosis in Incidental Monoclonal Lymphocytosis and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(6):708-12.
- [57] Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101-7.
- [58] Steurer M. Chronic lymphocytic leukemia: ASH update 2014. *Magazine of european medical oncology*. 2015.
- [59] European Medicines Agency (EMA). Public statement MabCampath (alemtuzumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 2012.
- [60] Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99(10):3554-61.
- [61] Tumorzentrum München. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Maligne Lymphome: Prof. Dr. med. M. Dreyling; 2015.
- [62] Hallek M, Pflug N. State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Rev*. 2011;25(1):1-9.
- [63] Wendtner CM. Chemotherapie-freie Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(41):2104-6.
- [64] Wendling P. Idelalisib plus rituximab boosts survival in relapsed CLL. *The Oncology Report*. 2014;10(1):13.
- [65] Dreger P, Montserrat E. Where does allogeneic stem cell transplantation fit in the treatment of chronic lymphocytic leukemia? *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10:59-64.
- [66] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841-9.
- [67] Poon ML, Fox PS, Samuels BI, O'Brien S, Jabbour E, Hsu Y, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult- no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:711-5.
- [68] Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol*. 1988;29(3):152-63.
- [69] Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.
- [70] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
- [71] Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2.

- [72] Hallek M. Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. *Blood* 2012;e-letter.
- [73] Jaksic O, Vitale B, Jaksic B. An old and simple solution for a new problem--more on clinical staging and evaluation of response in B-cell chronic lymphocytic leukaemia in the era of new therapies. *British Journal of Haematology*. 2014;165(5):737-40.
- [74] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2016. 2016.
- [75] Schmidt C. Therapierealität in Deutschland - Indolente Lymphome. Eine repräsentative, retrospektive, bevölkerungsbasierte Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter Lymphome in Deutschland. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. 2011.
- [76] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:997-1007.
- [77] Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. 2013.
- [78] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.
- [79] Davies A. Idelalisib for relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an overview of pharmacokinetics and clinical trial outcomes. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):581-93.
- [80] Ricci F, Tedeschi A, Montillo M, Morra E. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011031. Epub 2011/08/27.
- [81] Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2012;25(2):237-45. Epub 2011/11/15.
- [82] Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
- [83] Ziegler J. Market Overview. 2014.
- [84] Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):786-809.
- [85] Food and Drug Administration (FDA). Grant – Breakthrough Therapy Designation. 2013.
- [86] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [87] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff Idelalisib). 2015.

- [88] European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/II/0011. 2016.
- [89] Clinicaltrials.gov. NCT01569295 - A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2015.
- [90] Clinicaltrials.gov. NCT01539291 - Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. 2016.
- [91] Clinicaltrials.gov. NCT01980875 - Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015.
- [92] Clinicaltrials.gov. NCT01659021 - Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015.
- [93] Clinicaltrials.gov. NCT01980888 - Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015.
- [94] Clinicaltrials.gov. NCT02044822 - Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion (Havasu). 2015.
- [95] Clinicaltrials.gov. NCT02136511 - Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015.
- [96] Clinicaltrials.gov. NCT02242045 - Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015.
- [97] Gilead Sciences Inc. Pressemitteilung: GILEAD'S ZYDELIG® COMBINED WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB SHOWS SUPERIOR EFFICACY TO BENDAMUSTINE/RITUXIMAB IN PHASE 3 STUDY OF PATIENTS WITH RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA - Interim Analyses Results from Study 115 to be Presented as a Late-Breaking Abstract at the American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. Datum der Veröffentlichung: 16. November 2015. 2015.
- [98] Gilead Sciences Inc. Pressemitteilung: PHASE 3 RESULTS FOR ZYDELIG® WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB FOR RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) PRESENTED AT AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY ANNUAL MEETING. Datum der Veröffentlichung: 08.12.2015. 2015.
- [99] Zelenetz AD, Robak T, Coiffier B, Delgado J, Marlton P, Adewoye AH, et al. LBA-5 Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BRA lone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *ASH Annual Meeting and Exposition; Oral and Poster Abstracts* 2015.
- [100] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015.
- [101] Gilead Sciences GmbH. Idelalisib (Zydelig®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A: Chronisch lymphatische Leukämie. 2014.

- [102] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135 veröffentlicht am 22. Dezember 2014 IQWiG-Berichte - Nr. 267. 2014.
- [103] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015.
- [104] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Prävalenz der Erkrankung in Deutschland, Daten für Leukämie und Chronisch Lymphatische Leukämie. 2014.
- [105] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- KF12Bund Stand: Juni 2014. 2014.
- [106] Gilead Sciences GmbH. Grundlage der Epidemiologie Berechnung für CLL. 2014.
- [107] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-014 - Idelalisib zur Behandlung der rezidivierenden chronisch lymphatischen Leukämie. 2014.
- [108] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-044 - Idelalisib zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie. 2014.
- [109] Zoellner A.-K., Höhler T., Fries S., Böhme A.A., Kiewe P., L. K, et al. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany - Results of a representative population-based survey in 2011. *LMU Klinikum der Universität München*,. 2011.
- [110] Eisemann N, Schnoor M, Katalinic A. Prediction of chronic lymphocytic leukaemia incidence in Germany and of patients ineligible for standard chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2015.

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.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA sind die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVTn darzustellen.

Der G-BA teilte die Patientenpopulation in zwei Anwendungsgebiete auf. Anwendungsgebiet 1 umfasst Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. Diese wurden nach der Chemotherapie-Eignung der Patienten in Teilpopulation 1a und Teilpopulation 1b weiter untergliedert.

Die ZVT der Teilpopulation 1a „Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ ist eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (vgl. Abschnitt 3.1.2). Die folgenden Therapien/Therapieregime können hierbei zur Behandlung eingesetzt werden:

Bendamustin + Rituximab (B-R), Fludarabin + Rituximab (F-R), Fludarabin + Rituximab + Cyclophosphamid (FC-R), Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP), Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CVP) und Chlorambucil + Rituximab (Clb+R), Ibrutinib, Ofatumumab (Ofa), Bendamustin + Ofatumumab (B+Ofa), Chlorambucil + Ofatumumab (Clb+Ofa), Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (Ibrutinib + B-R), Chlorambucil + Obinutuzumab (Clb+Obi), Bendamustin (mono), Fludarabin + Cyclophosphamid (F-C), Fludarabin (mono), Chlorambucil (mono), Trofosfamid (mono), Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP), Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (CAP).

Da für die Kombinationstherapie Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab (FCM-R) ein „Off-Label“-Beschluss zur Verordnungsfähigkeit in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten vorliegt, wird auch diese Therapie bei der Kostendarstellung berücksichtigt [1, 2].

Die allo SZT würde als kurative Behandlungsoption im Rahmen einer patientenindividuellen, optimierten Therapie gelten, wird jedoch aufgrund der Tatsache, dass der G-BA sie zur Bestimmung der ZVT nicht betrachtet hat (siehe hierzu Abschnitt 3.1.2), auch nicht in der folgenden Kostendarstellung berücksichtigt [1]. Um jedoch eine ungefähre Einschätzung zu ermöglichen, soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass im Jahr 2013 insgesamt 129 Patienten mit CLL, dies entspricht ca. 4,5% der Patienten im Anwendungsgebiet, eine allogene

Ersttransplantation erhalten hatten [3]. Die Kosten einer Transplantation pro Patient belaufen sich auf zwischen 110.000 € und 185.000 € [4, 5].

Da mit Fortschreiten der Erkrankung Rezidive in immer kürzeren Abständen auftreten [6] (in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009), [7], ist anzunehmen, dass Patienten in späteren Therapielinien häufig mehr als nur eine Therapie pro Jahr bekommen. Die im Weiteren dargestellte Kostenberechnung auf Basis nur einer abgeschlossenen Therapie pro Jahr ist somit als konservativ zu betrachten.

In der Tabelle 3-12 sind alle Wirkstoffe dargestellt, die im Rahmen einer patientenindividuellen, optimierten Therapie der CLL eingesetzt werden können.

Tabelle 3-12 Wirkstoffklassen, die im Rahmen einer patientenindividuell, optimierten Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	
L01	Antineoplastische Mittel	
<i>L01A</i>	<i>Alkylierende Mittel</i>	
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA02 Chlorambucil L01AA07 Trofosfamid L01AA09 Bendamustin
<i>L01B</i>	<i>Antimetabolite</i>	
L01BB	Purin-Analoga	L01BB05 Fludarabin
<i>L01C</i>	<i>Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel</i>	
L01CA	Vinka-Alkaloide und Analoga	L01CA02 Vincristin
<i>L01D</i>	<i>Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen</i>	
L01DB	Anthracycline und verwandte Substanzen	L01DB01 Doxorubicin
<i>L01X</i>	<i>Andere Antineoplastische Mittel</i>	
L01XC	Monoklonale Antikörper	L01XC02 Rituximab L01XC04 Alemtuzumab* L01XC10 Ofatumumab L01XC15 Obinutuzumab
L01XE	Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE27 Ibrutinib

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
H	SYSTEMISCHE HORMONPRÄPARATE (EXKL. SEXUALHORMONE UND INSULINE)	
H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung	
<i>H02A</i>	<i>Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein</i>	
H02AB	Glucocorticoide	H02AB07 Prednison
* Formal besteht durch Marktrücknahme von MabCampath® (Alemtuzumab) bei Anwendung in Deutschland ein Off-Label-Einsatz [8]. Daher wird das Arzneimittel in der Berechnung der Jahrestherapiekosten und den Versorgungsanteilen nicht weiter berücksichtigt. Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code		

Für Teilpopulation 1b im Anwendungsgebiet 1 „Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“ und im Anwendungsgebiet 2 „Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind“ wurden als ZVT Ibrutinib oder BSC vom G-BA festgelegt [1].

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und kann nach Versagen mindestens einer vorangehenden Therapie oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, eingesetzt werden [9].

Als BSC beschreibt der G-BA diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [1]. Wie unter 3.1.2 bereits ausgeführt, liegt eine einheitliche Definition von BSC nicht vor. Auch stellt BSC keine einheitliche Therapie dar und muss spezifisch der Erkrankung, dem Schweregrad der Erkrankung und der patientenindividuellen medizinischen Vorgeschichte des Patienten angepasst werden. Allgemein kann BSC bei der Behandlung von Patienten mit CLL als eine individuell auf den Patienten angepasste Therapieoption zur Begleittherapie und Symptomlinderung verstanden werden [10]. Diese palliativen Begleitansätze kommen in der Regel gemeinsam zur Anwendung. Auch eine Kombination palliativer und antineoplastischer Therapien ist als BSC zu bewerten [8, 10-12].

Eine Konkretisierung der im Rahmen von BSC möglichen Vielzahl von (therapeutischen) Maßnahmen seitens des G-BA erfolgte nicht. In Übereinstimmung mit seiner Beschreibung, dass die Therapie mit BSC patientenindividuell ist, weist der G-BA im vorliegenden Beschluss zu Idelalisib die Kosten von BSC auch als patientenindividuell aus und führt keine Zahlen auf [13].

In vorhergehenden Verfahren führte der G-BA wiederholt aus, dass „*sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel [...] durchzuführenden Best-Supportive-Care nicht regelhaft von der im Rahmen der ZVT anzuwendenden Best-Supportive-Care unterscheiden*“, so dass „*die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care*“ entfallen könne [14]. Dies gilt auch für das

vorliegende Anwendungsgebiet. Illustrativ wird im Folgenden jedoch versucht, sich auf Grundlage der eingesetzten Begleittherapien in den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119, die sich nicht regelhaft von einer BSC-Behandlung unterschieden, und weiterer Literatur zur supportiven Behandlung der CLL in Deutschland, den Kosten der ZVT anzunähern. Tabelle 3-13 enthält eine Auswahl der im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen von BSC häufig eingesetzten Wirkstoffklassen sowie häufig verordnete Vertreter dieser Wirkstoffklassen.

Tabelle 3-13: Wirkstoffklassen, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
A	ALIMENTÄRES UND STOFFWECHSEL	
A01	Stomatologika	
A01A	<i>Stomatologika</i>	
A01AB	Antinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung	A01AB04 Amphotericin B
A02	Antacida	
A02B	<i>Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit</i>	
A02BC	Protonenpumpenhemmer	A02BC02 Pantoprazol
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	
A04A	<i>Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit</i>	
A04AA	Serotonin-5HT ₃ -Antagonisten	A04AA01 Ondansetron
A11	Vitamine	
A11A-A11J	nicht auswertbar*	
B	BLUT UND BLUTBILDENDE ORGANE	
B01	Antithrombotische Mittel	
B01A	<i>Antithrombotische Mittel</i>	
B01AB	HeparinGruppe	B01AB05 Enoxaparin
B02	Antihämorrhagika	
B02B	<i>Vitamin K und andere Hämostatika</i>	
B02BX	Andere systemische Hämostatika	B02BX05 Eltrombopag
B03	Antianämika	
B03A	<i>Eisen-haltige Zubereitungen</i>	
B03AA-B03AE	Eisen (allgemein)	
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	
B05A	<i>Blut und verwandte Produkte</i>	
B05AX	Andere Blutprodukte	B05AX01 Erythrozyten B05AX02 Thrombozyten B05AX03 Blutplasma

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
H	SYSTEMISCHE HORMONPRÄPARATE (EXKL. SEXUALHORMONE UND INSULINE)	
H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung	
<i>H02A</i>	<i>Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein</i>	
H02AB	Glucocorticoide	H02AB02 Dexamethason
J	ANTIINFEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	
<i>J01E</i>	<i>Sulfonamide und Trimethoprim</i>	
J01EA	Trimethoprim und Derivate	J01EA01 Trimethoprim
J01EC	Mittellang wirkende Sulfonamide	J01EC01 Sulfamethoxazol
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung	
<i>J02A</i>	<i>Antimykotika zur systemischen Anwendung</i>	
J02AC	Triazol-Derivate	J02AC01 Fluconazol
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	
<i>J05A</i>	<i>Direkt wirkende antivirale Mittel</i>	
J05AB	Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase	J05AB01 Aciclovir
J06	Immunsera und Immunglobuline	
<i>J06B</i>	<i>Immunglobuline</i>	
J06BA	Immunglobuline, normal human	J06BA01 Immunglobuline, normal human, zur extravasalen Anwendung J06BA02 Immunglobuline, normal human, zur extravasalen Anwendung
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	
L02	Endokrine Therapie	
<i>L02A</i>	<i>Hormone und verwandte Mittel</i>	
L02AB	Gestagene	L02AB01 Megestrol
L03	Immunstimulanzen	
<i>L03A</i>	<i>Immunstimulanzen</i>	
L03AA	Koloniestimulierende Faktoren	L03AA13 Pegfilgrastim
M	MUSKEL- UND SKELETTSYSTEM	
M04	Gichtmittel	
<i>M04A</i>	<i>Gichtmittel</i>	
M04AA	Urikostatika	M04AA01 Allopurinol
M05	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	
<i>M05B</i>	<i>Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisierung</i>	
M05BA	Bisphosphate	M05BA04 Alendronsäure

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Im Folgenden betrachtete Präparate
N	NERVENSYSTEM	
N01	Anästhetika	
<i>N01A</i>	<i>Allgemeinanästhetika</i>	
N01AX	Andere Allgemeinanästhetika	N01AX10 Propofol
N02	Analgetika	
<i>N02A</i>	<i>Opioide</i>	
N02AA	Natürliche Opium-Alkaloide	N02AA01 Morphin
N03	Antiepileptika	
<i>N03A</i>	<i>Antiepileptika</i>	
N03AX	Andere Antiepileptika	N03AX12 Gabapentin
N05	Psycholeptika	
<i>N05B</i>	<i>Anxiolytika</i>	
N05BA	Benzodiazepin-Derivate	N05BA06 Lorazepam
N06	Psychoanaleptika	
<i>N06A</i>	<i>Antidepressiva</i>	
N06AB	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	N06AB06 Sertralin
R	RESPIRATIONSTRAKT	
R05	Husten- und Erkältungsmittel	
<i>R05D</i>	<i>Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien</i>	
R05DA	Opium-Alkaloide und Derivate	R05DA04 Codein
R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	
<i>R06A</i>	<i>Antihistaminika zur systemischen Anwendung</i>	
R06AA	Aminoalkylether	R06AA02 Diphenhydramin
* Da der Bedarf an Vitaminen unabhängig von der Grunderkrankung patientenindividuell sehr unterschiedlich ist, wird auf eine Darstellung im Folgenden verzichtet. Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch		

In der Phase-3-Zulassungsstudie GS-US-312-0116 zu Idelalisib wurde Rituximab in der Monotherapie und damit außerhalb der Zulassung im Anwendungsgebiet eingesetzt. Dies begründet sich darin, dass die Studie mehrfach vorbehandelte Patienten mit CLL einschloss, die eine Vielzahl von Komorbiditäten aufwiesen und durch den Einsatz intensiver Chemo(immun)therapien in den Vortherapien eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen zeigten, was sie nach Einschätzung der Ärzte für einen weiteren Einsatz einer Chemotherapie ungeeignet werden ließ [15-17]. Bei diesen Patienten wird daher auch im Versorgungsalltag als mögliche Therapieoption auf Rituximab in der Monotherapie zurückgegriffen [18, 19].

Zwar schließt der G-BA Rituximab in der Monotherapie als einen Bestandteil von BSC aus, bestätigt jedoch, dass die Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 geeignet sind, den Zusatznutzen in Teilpopulation 1b („Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“) ableiten zu können [1]. Um ein Gesamtbild der Therapiekosten darzustellen, werden daher unter BSC auch die Kosten für eine Monotherapie mit Rituximab aufgeführt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14 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)
Zielpopulation				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib 8 Zyklen Rituximab	365 Tage Idelalisib; 1 Tag je Zyklus Rituximab
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1a				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib 8 Zyklen Rituximab	365 Tage Idelalisib; 1 Tag je Zyklus Rituximab
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus Bendamustin; 1 Tag je Zyklus Rituximab
F-R (Fludarabin + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	5 Tage je Zyklus Fludarabin; 2 Tage im ersten Zyklus, anschließend 1 Tag je Zyklus Rituximab

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)
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	3 Tage je Zyklus Fludarabin; 3 Tage je Zyklus Cyclophosphamid; 1 Tag je Zyklus Rituximab
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	3 Tage je Zyklus Fludarabin; 3 Tage je Zyklus Cyclophosphamid; 1 Tag je Zyklus Mitoxantron; 1 Tag je Zyklus Rituximab
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		in Zyklen	8 Behandlungszyklen von 3 Wochen	1 Tag je Zyklus Rituximab; 1 Tag je Zyklus Cyclophosphamid; 1 Tag je Zyklus Doxorubicin; 1 Tag je Zyklus Vincristin; 5 Tage je Zyklus Prednison

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-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 3 Wochen	1 Tag je Zyklus Rituximab; 1 Tag je Zyklus Cyclophosphamid; 1 Tag je Zyklus Vincristin; 5 Tage je Zyklus Prednison
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen (optional 6 weitere Zyklen Clb Monotherapie)	7 Tage je Zyklus Chlorambucil; 1 Tag je Zyklus Rituximab
Ofatumumab		in Zyklen	wöchentliche Behandlung über 8 Wochen, 4 weitere Infusionen alle 4 Wochen	1 Tag je Zyklus Ofatumumab
Ibrutinib		kontinuierlich	365 Tage	365 Tage Ibrutinib
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)		in Zyklen	3-12 Behandlungszyklen von 4 Wochen	7 Tage je Zyklus Chlorambucil; Initial 2 Tage im 1. Zyklus, dann 1 Tag je Zyklus Ofatumumab
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus Bendamustin; Initial 2 Tage im 1. Zyklus, dann 1 Tag je Zyklus Ofatumumab

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+B-R (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	kontinuierlich (Ibrutinib) bzw. in Zyklen (Bendamustin+ Rituximab)	365 Tage Ibrutinib; 6 Behandlungszyklen von 4 Wochen Bendamustin+ Rituximab	365 Tage Ibrutinib; 2 Tage je Zyklus Bendamustin; 1 Tag je Zyklus Rituximab
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus Chlorambucil; Initial 4 Tage im 1. Zyklus, dann 1 Tag je Zyklus Obinutuzumab
Bendamustin		in Zyklen	13 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus Bendamustin
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	3 Tage je Zyklus Fludarabin; 3 Tage je Zyklus Cyclophosphamid
Fludarabin		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	5 Tage je Zyklus Fludarabin
Chlorambucil		in Zyklen	12 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus Chlorambucil
Trofosfamid		kontinuierlich	365 Tage	365 Tage Trofosfamid

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)
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	8 Behandlungszyklen von 3 Wochen	1 Tage je Zyklus Cyclophosphamid; 1 Tag je Zyklus Doxorubicin; 1 Tag je Zyklus Vincristin; 5 Tage je Zyklus Prednison
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	1 Tag je Zyklus Doxorubicin; 1 Tag je Zyklus Cyclophosphamid; 5 Tage je Zyklus Prednison
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1b				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib; 8 Zyklen Rituximab	365 Tage Idelalisib; 1 Tag je Zyklus Rituximab

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 (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	kontinuierlich	365 Tage	365 Tage Ibrutinib
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	nach Bedarf / patientenindividuell	0-365 Tage	0-365 Tage
Rituximab		in Zyklen	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus Rituximab
Anwendungsgebiet 2				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib; 8 Zyklen Rituximab	365 Tage Idelalisib; 1 Tag je Zyklus Rituximab
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	kontinuierlich	365 Tage	365 Tage Ibrutinib

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)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL- Patienten mit 17p- Deletion oder TP53- Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	nach Bedarf / patientenindividuell	0-365 Tage	0-365 Tage
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. CLL: Chronische lymphatische Leukämie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)

Behandlungsmodus Idelalisib + Rituximab

Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab verabreicht. Die empfohlene Dosierung von Idelalisib (150 mg) erfolgt oral kontinuierlich zweimal täglich. Eine Dosisanpassung auf zweimal täglich 100 mg kann in bestimmten Fällen angezeigt sein (diese Wirkstärke wird im Folgenden nicht weiter dargestellt). Rituximab wird im ersten Zyklus in einer Dosis von 375 mg/m^2 intravenös verabreicht. In den darauf folgenden vier Zyklen wird Rituximab alle zwei Wochen in einer Dosis von 500 mg/m^2 verabreicht, gefolgt von drei weiteren Zyklen mit 500 mg/m^2 alle vier Wochen [20].

Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)

Behandlungsmodus Bendamustin + Rituximab (B-R)

Die Kombinationstherapie B-R setzt sich im ersten Zyklus aus der intravenösen Gabe von Bendamustin (70 mg/m^2) an den Tagen 1 und 2 und der intravenösen Gabe von Rituximab (375 mg/m^2) am Tag 0 zusammen. In den weiteren Zyklen wird Rituximab in einer Dosis von 500 mg/m^2 am Tag 1 gegeben. Die Zykluslänge beträgt vier Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [21].

Behandlungsmodus Fludarabin + Rituximab (F-R)

Die Kombinationstherapie F-R setzt sich zusammen aus der täglichen intravenösen Gabe von Fludarabin $25 \text{ mg Fludarabin/m}^2$ Körperoberfläche an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1–5) alle 28 Tage sowie der intravenösen Gabe von Rituximab. Rituximab wird im

ersten Zyklus an Tag 1 und 4, in den drauf folgenden Zyklen an Tag 1 mit einer Dosis von 375 mg/m^2 verabreicht [22].

Behandlungsmodus Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FC-R)

Die Kombinationstherapie FC-R setzt sich aus einer intravenösen Gabe von 25 mg/m^2 Fludarabin gefolgt von 250 mg/m^2 Cyclophosphamid an den Tagen 1–3 und der intravenösen Gabe von Rituximab zusammen. Während des ersten Zyklus wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 am Tag 1 verabreicht; in den folgenden Zyklen werden 500 mg/m^2 am Tag 1 gegeben. Die Zykluslänge beträgt vier Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [23].

Behandlungsmodus Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab (FCM-R)

Die Kombinationstherapie FCM-R setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 375 mg/m^2 Rituximab an Tag 1, 25 mg/m^2 Fludarabin an den Tagen 1 bis 3, 200 mg/m^2 Cyclophosphamid an den Tagen 1 bis 3 und 6 mg/m^2 Mitoxantron an Tag 1 alle vier Wochen für bis zu sechs Zyklen. In den weiteren Zyklen wird Rituximab in einer Dosis von 500 mg/m^2 am Tag 1 gegeben [24].

Behandlungsmodus Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CHOP)

Die Kombinationstherapie R-CHOP setzt sich aus insgesamt acht Zyklen alle drei Wochen zusammen. Rituximab wird intravenös jeweils am ersten Tag jedes Zyklus (375 mg/m^2) appliziert. Zusätzlich werden am ersten Tag des Zyklus 750 mg/m^2 Cyclophosphamid, 50 mg/m^2 Doxorubicin und Vincristin mit einer Dosierung von $1,4 \text{ mg/m}^2$ bis maximal $2,0 \text{ mg/m}^2$ verabreicht. An den Tagen 1–5 erfolgt die orale Einnahme von $40 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ Prednison [25]. Es werden bis zu acht Zyklen verabreicht.

Behandlungsmodus Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CVP)

Die Kombinationstherapie R-CVP setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 750 mg/m^2 Cyclophosphamid und $1,4 \text{ mg/m}^2$ Vincristin am Tag 1 sowie der oralen Gabe von $40 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ Prednison an den Tagen 1–5 eines 3-Wochen-Zyklus. Rituximab wird mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 am ersten Tag der Chemotherapie intravenös verabreicht. Es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [26].

Behandlungsmodus Chlorambucil + Rituximab (Clb+R)

Die Kombinationstherapie Clb+R setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 375 mg/m^2 Körperoberfläche Rituximab an Tag 1 des ersten Zyklus sowie 500 mg/m^2 in den Zyklen 2–6 und 10 mg/m^2 Chlorambucil an den Tagen 1–7 alle 28 Tage für sechs Zyklen. Optional können weitere sechs Zyklen zur Fortsetzung der klinischen Reaktion mit der alleinigen Gabe von Chlorambucil fortgesetzt werden [27].

Behandlungsmodus Ofatumumab

Die Monotherapie Ofatumumab wird über acht Wochen wöchentlich verabreicht. In der ersten Woche beträgt die Dosis 300 mg , gefolgt von 2.000 mg in den Wochen 2–8. Vier weitere Infusionen erfolgen alle vier Wochen [28].

Behandlungsmodus Ibrutinib

Die orale Therapie mit Ibrutinib erfolgt kontinuierlich für 365 Tage. Die empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden [9].

Behandlungsmodus Chlorambucil + Ofatumumab (Clb+Ofa)

Die Kombinationstherapie Clb+Ofa setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 10 mg/m² Chlorambucil an den Tagen 1–7 des 28-tägigen Zyklus sowie der intravenösen Gabe von Ofatumumab an Tag 1 (300 mg) und Tag 8 (1.000 mg) im ersten Zyklus und 1.000 mg an Tag 1 in den darauf folgenden Zyklen. Die Anzahl der Zyklen ist abhängig vom Ansprechen des Patienten und liegt zwischen 3–12 Zyklen alle vier Wochen [28, 29].

Behandlungsmodus Bendamustin + Ofatumumab (B+Ofa)

Die Kombinationstherapie B+Ofa setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von Ofatumumab an Tag 1 (300 mg) und Tag 8 (1.000 mg) im ersten Zyklus und 1.000 mg an Tag 1 in den darauf folgenden Zyklen. Die Anzahl der Zyklen beträgt bis zu sechs alle vier Wochen, in Abhängigkeit der Vortherapien. Zusätzlich wird Bendamustin intravenös an den Tagen 1 und 2 jedes Zyklus verabreicht. Unvorbehandelte Patienten erhalten eine initiale Dosis von 90 mg/m², Patienten in späteren Behandlungslinien erhalten eine Dosis von 70 mg/m² [28, 30-32].

Behandlungsmodus Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (Ibrutinib+B-R)

Die Kombinationstherapie Ibrutinib+B-R setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von Bendamustin und Rituximab sowie der kontinuierlichen oralen Einnahme von Ibrutinib. Bendamustin wird mit einer Dosierung von 70 mg/m² intravenös an den Tagen 2 und 3 im ersten Zyklus, sowie an den Tagen 1 und 2 in den nachfolgenden Zyklen verabreicht. Rituximab wird mit einer Dosierung von 375 mg/m² am ersten Tag der Chemotherapie intravenös verabreicht, in den folgenden Zyklen wird die Dosis auf 500 mg/m² am ersten Tag des Zyklus erhöht. Die Anzahl der Zyklen beträgt bis zu sechs alle vier Wochen. Ibrutinib wird kontinuierlich einmal täglich oral mit einer Gesamtdosis von 420 mg eingenommen [33].

Behandlungsmodus Chlorambucil + Obinutuzumab (Clb+Obi)

Die Kombinationstherapie aus Clb+Obi setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von Obinutuzumab mit einer Dosis von 1.000 mg an den Tagen 1, 8 und 15 im ersten Zyklus und 1.000 mg am ersten Tag in den Zyklen 2–6 sowie Chlorambucil mit einer Dosis von 0,5 mg/kg an den Tagen 1 und 15 alle vier Wochen über sechs Zyklen [34].

Behandlungsmodus Bendamustin

Die Monotherapie mit Bendamustin besteht aus intravenös 100 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2 alle vier Wochen in bis zu 13 Zyklen [35].

Behandlungsmodus Fludarabin + Cyclophosphamid (F-C)

Die Kombinationstherapie F-C setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 25 mg/m^2 Fludarabin und 250 mg/m^2 Cyclophosphamid jeweils an den ersten drei Tagen eines Zyklus für insgesamt sechs Zyklen (alle vier Wochen) [36].

Behandlungsmodus Fludarabin

Für eine Monotherapie mit Fludarabin werden 25 mg/m^2 Körperoberfläche des Arzneimittels intravenös an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle 28 Tage appliziert. Die jeweilige Dauer der Behandlung hängt vom Behandlungserfolg und der Verträglichkeit des Arzneimittels ab. Es wird empfohlen, Fludarabin bis zum Eintreten eines Behandlungserfolgs zu verabreichen (normalerweise sechs Zyklen) und dann das Arzneimittel abzusetzen [37, 38].

Behandlungsmodus Chlorambucil

Die Monotherapie mit Chlorambucil wird über zwölf Behandlungszyklen von vier Wochen mit einer Dosis von $0,5 \text{ mg/kg}$ an den Tagen 1 und 15 verabreicht [34, 39, 40].

Behandlungsmodus Trofosfamid

Die orale Monotherapie mit Trofosfamid erfolgt kontinuierlich über 365 Tage. Trofosfamid kann individuell dosiert werden; die empfohlene Dosis beträgt $3 \times 50 \text{ mg}$ täglich [41].

Behandlungsmodus Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP)

Das Behandlungsschema CHOP setzt sich analog zum Behandlungsschema R-CHOP zusammen, mit der Ausnahme, dass hier Rituximab nicht zum Einsatz kommt. Die Patienten erhalten am ersten Tag des Zyklus 750 mg/m^2 Cyclophosphamid, 50 mg/m^2 Doxorubicin, Vincristin in einer Dosierung von $1,4\text{--}2,0 \text{ mg/m}^2$ sowie 40 mg/m^2 Prednison an den Tagen 1–5. Die Behandlung ist indiziert für alle drei Wochen für insgesamt acht Zyklen [25].

Behandlungsmodus Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (CAP)

Die Kombinationstherapie CAP setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 750 mg/m^2 Körperoberfläche Cyclophosphamid und 50 mg/m^2 Doxorubicin am ersten Tag des Zyklus sowie der oralen Gabe von 40 mg/m^2 Prednison an den Tagen 1–5. Die Behandlungsdauer umfasst sechs Zyklen mit einer Länge von vier Wochen [42].

Best Supportive Care und weitere supportive Maßnahmen (Zweckmäßige Vergleichstherapie)

Behandlungsmodus Best Supportive Care

Die Zusammensetzung der Therapie und die Häufigkeit der Behandlung werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand angepasst. Wie vorstehend bereits erwähnt, unterscheiden sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchzuführenden BSC auch nicht regelhaft von der im Rahmen der ZVT anzuwendenden BSC, weshalb die Darstellung eigentlich entfallen könnte. Die in Tabelle 3-13 gelisteten Substanzen werden illustrativ zur Darstellung der Kosten von BSC herangezogen.

Behandlungsmodus Rituximab

Rituximab wird im ersten Zyklus mit einer Dosis von 375 mg/m² intravenös verabreicht. In den darauf folgenden vier Zyklen wird Rituximab alle zwei Wochen mit einer Dosis von 500 mg/m² verabreicht, gefolgt von drei weiteren Zyklen mit 500 mg/m² alle vier Wochen [20, 43].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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)*
Zielpopulation			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib; 8 Tage Rituximab = 365 Behandlungstage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)*
Anwendungsgebiet 1 Teilpopulation 1a			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib; 8 Tage Rituximab = 365 Behandlungstage
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	12 Tage Bendamustin; 6 Tage Rituximab = 13 Behandlungstage
F-R (Fludarabin + Rituximab)		in Zyklen	30 Tage Fludarabin; 7 Tage Rituximab = 30 Behandlungstage
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		in Zyklen	18 Tage Fludarabin; 18 Tage Cyclophosphamid; 6 Tage Rituximab = 18 Behandlungstage
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		in Zyklen	18 Tage Fludarabin; 18 Tage Cyclophosphamid; 6 Tage Mitoxantron 6 Tage Rituximab = 18 Behandlungstage
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		in Zyklen	8 Tage Rituximab; 8 Tage Cyclophosphamid; 8 Tage Doxorubicin; 8 Tage Vincristin; 40 Tage Prednison = 40 Behandlungstage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)*
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	6 Tage Rituximab; 6 Tage Cyclophosphamid; 6 Tage Vincristin; 30 Tage Prednison = 30 Behandlungstage
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		in Zyklen	42 Tage Chlorambucil; 6 Tage Rituximab = 42 Behandlungstage (optional weitere 42 Tage Chlorambucil als Monotherapie möglich)
Ofatumumab		in Zyklen	12 Behandlungstage
Ibrutinib		kontinuierlich	365 Behandlungstage
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)		in Zyklen	84 Tage Chlorambucil; 13 Tage Ofatumumab = 85 Behandlungstage
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)		in Zyklen	12 Tage Bendamustin; 7 Tage Ofatumumab = 13 Behandlungstage
Ibrutinib+B-R (Ibrutinib+Bendamustin + Rituximab)		kontinuierlich (Ibrutinib) bzw. in Zyklen (Bendamustin+Rituximab)	365 Tage Ibrutinib; 12 Tage Bendamustin; 6 Tage Rituximab = 365 Behandlungstage
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)		in Zyklen	12 Tage Chlorambucil; 9 Tage Obinutuzumab = 14 Behandlungstage
Bendamustin		in Zyklen	26 Behandlungstage
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)		in Zyklen	18 Tage Fludarabin; 18 Tage Cyclophosphamid = 18 Behandlungstage
Fludarabin		in Zyklen	30 Behandlungstage
Chlorambucil		in Zyklen	24 Behandlungstage
Trofosfamid		kontinuierlich	365 Behandlungstage
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		in Zyklen	8 Tage Cyclophosphamid; 8 Tage Doxorubicin; 8 Tage Vincristin; 40 Tage Prednison = 40 Behandlungstage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)*
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	in Zyklen	6 Tage Doxorubicin; 6 Tage Cyclophosphamid; 30 Tage Prednison = 30 Behandlungstage
Anwendungsgebiet 1			
Teilpopulation 1b			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib; 8 Tage Rituximab = 365 Behandlungstage
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	kontinuierlich	365 Behandlungstage
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	nach Bedarf / patientenindividuell	0-365 Behandlungstage
Rituximab		in Zyklen	8 Behandlungstage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)*
Anwendungsgebiet 2			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich (Idelalisib) bzw. in Zyklen (Rituximab)	365 Tage Idelalisib; 8 Tage Rituximab = 365 Behandlungstage
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
Ibrutinib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	kontinuierlich	365 Behandlungstage
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	nach Bedarf / patientenindividuell	0-365 Behandlungstage
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. * Die gesamten Behandlungstage setzen sich aus den einzelnen Behandlungstagen je Arzneimittel je Zyklus zusammen. Bei Kombinationstherapien können einige Arzneimittel am gleichen Tag, aber auch an unterschiedlichen Tagen verabreicht werden, wodurch sich unterschiedliche Gesamtbeträge ergeben. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16 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)
Zielpopulation				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	365 (Idelalisib) 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) 375 mg/m ² initial, dann 500 mg/m ² (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) + 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1a				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	365 (Idelalisib) 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) 375 mg/m ² initial, dann 500 mg/m ² (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) + 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)

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)
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	13	Bendamustin 70 mg/m ² /d an den Tagen 1 und 2 + 375 mg/m ² Rituximab am Tag 0 (erster Zyklus) bzw. 500 mg/m ² Rituximab an Tag 1 (Zyklen 2-6)	132,30 mg x 2 x 6 = 1.587,60 mg (Bendamustin) + 708,75 mg + 5 x 945 mg = 5.433,75 mg (Rituximab)
F-R (Fludarabin + Rituximab)		30	Fludarabin 25 mg/m ² /d an den Tagen 1 - 5 + Rituximab an 375 mg/m ² an Tag 1 und 4 in Zyklus 1, Tag 1 (Zyklus 2-6)	47,25 mg x 5 x 6 = 1.417,5 mg (Fludarabin) + 708,75 mg x 7 = 4.961,25 mg (Rituximab)
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		18	Fludarabin 25 mg/m ² /d an den Tagen 1 - 3 + Cyclophosphamid 250 mg/m ² an den Tagen 1 - 3 + Rituximab 375 mg/m ² (Zyklus 1) + 500 mg/m ² (Zyklus 2-6) an Tag 1	47,25 mg x 3 x 6 = 850,5 mg (Fludarabin) + 472,5 mg x 3 x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid) + 708,75 mg + 945 mg x 1 x 5 = 5.433,75 mg (Rituximab)

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)
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	18	Fludarabin 25 mg/m ² /d an den Tagen 1 - 3 + Cyclophosphamid 200 mg/m ² an den Tagen 1 - 3 + Mitoxantron 6 mg/m ² an Tag 1 + Rituximab 375 mg/m ² (Zyklus 1) + 500 mg/m ² (Zyklus 2-6) an Tag 1	47,25 mg x 3 x 6 = 850,5 mg (Fludarabin) + 378,0 mg x 3 x 6 = 6.804 mg (Cyclophosphamid) + 11,34 mg x 1 x 6 = 68,04 mg (Mitoxantron) + 708,75 mg + 945 mg x 1 x 5 = 5.433,75 mg (Rituximab)
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		40	Rituximab 375 mg/m ² an Tag 1 + Cyclophosphamid 750 mg/m ² an Tag 1 + Doxorubicin 50 mg/m ² an Tag 1 + Vincristin 2 mg an Tag 1 + Prednison 40 mg/m ² an den Tagen 1 - 5	708,75 mg x 1 x 8 = 5.670 mg (Rituximab) + 1.417,5 mg x 1 x 8 = 11.340 mg (Cyclophosphamid) + 94,5 mg x 1 x 8 = 756 mg (Doxorubicin) + 2 mg x 1 x 8 = 16 mg (Vincristin) + 75,6 mg x 5 x 8 = 3.024 mg (Prednison)

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-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	30	Rituximab 375 mg/m ² an Tag 1 + Cyclophosphamid 750 mg/m ² an Tag 1 + Vincristin 2 mg an Tag 1 + Prednison 40 mg/m ² an den Tagen 1 - 5	708,75 mg x 1 x 6 = 4.252,5 mg (Rituximab) + 1.417,5 mg x 1 x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid) + 2 mg x 1 x 6 = 12 mg (Vincristin) + 75,6 mg x 5 x 6 = 2.268 mg (Prednison)
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		42 (84 optional)	Rituximab 375 mg/m ² (Zyklus 1) + 500 mg/m ² (Zyklus 2-6) an Tag 1 + Chlorambucil 10 mg/m ² an Tag 1 - 7 (6 Zyklen, optional 6 weitere Zyklen möglich)	708,75 mg + 945 mg x 1 x 5 = 5.433,75 mg (Rituximab) + 18,9 mg x 7 x 6 = 793,8 mg (+ 793,8 mg optional) (Chlorambucil)
Ofatumumab		12	Ofatumumab 300 mg in Woche 1 + 2.000 mg in Woche 2-8 + 2.000 mg 4 Infusionen alle 4 Wochen	300 mg + 2.000 mg x 7 + 2.000 x 4 = 22.300 mg
Ibrutinib		365	Ibrutinib 420 mg täglich (kontinuierlich)	140 mg x 3 x 365 = 153.300 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)
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	85	Chlorambucil 10 mg/m ² an den Tagen 1-7 + Ofatumumab 300 mg an Tag 1 und 1.000 mg an Tag 8 (Zyklus 1) + 1.000 mg an Tag 1 an den nachfolgenden Zyklen (min. 3/max 12)	18,9 mg x 7 x 3 bis 18,9 mg x 7 x 12 = 1.587,6 mg (Chlorambucil) + 300 mg + 1.000 mg x 1 x 12 = 12.300 mg (Ofatumumab)
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)		13	Bendamustin 70 mg/m ² an den Tagen 1-2 + Ofatumumab 300 mg an Tag 1 und 1.000 mg an Tag 8 (Zyklus 1) + 1.000 mg an Tag 1 an den nachfolgenden Zyklen 2-6	132,3 mg x 2 x 6 = 1.587,6 mg (Bendamustin) + 300 mg + 1.000 mg + 1.000 mg x 1 x 5 = 6.300 mg (Ofatumumab)

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+B-R (Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	365 (Ibrutinib) 13 (Bendamustin + Rituximab)	Ibrutinib 420 mg täglich (kontinuierlich) + Bendamustin 70 mg/m ² an den Tagen 2 und 3 (Zyklus 1) und an den Tagen 1 und 2 (Zyklus 2-6) + Rituximab 375 mg/m ² (Zyklus 1) + 500 mg/m ² (Zyklus 2-6) an Tag 1	$420 \text{ mg} \times 365 = 153.300 \text{ mg (Ibrutinib)}$ + $132,30 \text{ mg} \times 2 \times 6 = 1.587,60 \text{ mg (Bendamustin)}$ + $708,75 \text{ mg} + 5 \times 945 \text{ mg} = 5.433,75 \text{ mg (Rituximab)}$
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)		14	Obinutuzumab 1000 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2 und 1.000 mg an Tag 8 und Tag 15 (Zyklus 1) + 1.000 mg Tag 1 Zyklus (2-6) + Chlorambucil 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 (Zyklus 1-6)	$1.000 \text{ mg} + 900 \text{ mg} + 1.000 \text{ mg} + 1.000 \text{ mg} + (1.000 \text{ mg} \times 1 \times 5) = 8.900 \text{ mg (Obinutuzumab)}$ + $37,8 \text{ mg} \times 2 \times 6 = 453,6 \text{ mg (Chlorambucil)}$
Bendamustin		26	Bendamustin 100 mg/m ² /d an den Tagen 1 und 2 alle 4 Wochen	$189 \text{ mg} \times 2 \times 13 = 4914 \text{ mg}$

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)
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	18	Fludarabin 25 mg/m ² an den Tagen 1-3 + Cyclophosphamid 250 mg/m ² an den Tagen 1-3 für 6 Zyklen	47,25 mg x 3 x 6 = 850,5 mg (Fludarabin) + 472,5 mg x 3 x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid)
Fludarabin		30	Fludarabin 25 mg/m ² an den Tagen 1-5 für 6 Zyklen	47,25 mg x 5 x 6 = 1.417,5 mg
Chlorambucil		24	Chlorambucil 0,5 mg/kg an den Tagen 1 und 15 für 12 Zyklen	37,8 mg x 2 x 12 = 907,20 mg
Trofosfamid		365	Trofosfamid 150 mg täglich (kontinuierlich)	50 mg x 3x 365 = 54.750 mg
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		40	Cyclophosphamid 750 mg/m ² an Tag 1 + Doxorubicin 50 mg/m ² an Tag 1 + Vincristin 2 mg an Tag 1 + Prednison 40 mg/m ² an den Tagen 1 - 5	1.417,5 mg x 1 x 8 = 11.340 mg (Cyclophosphamid) + 94,5 mg x 1 x 8 = 756 mg (Doxorubicin) + 2 mg x 1 x 8 = 16 mg (Vincristin) + 75,6 mg x 5 x 8 = 3.024 mg (Prednison)

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)
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	30	Doxorubicin 50 mg/m ² an Tag 1 + Cyclophosphamid 750 mg/m ² an Tag 1 + Prednison 40 mg/m ² an den Tagen 1-5 für 6 Zyklen	94,5 mg x 1 x 6 = 567 mg (Doxorubicin) + 1.417,5 mg x 1 x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid) + 75,6 mg x 5 x 6 = 2.268 mg (Prednison)
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1b				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemo-therapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	365 (Idelalisib) 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) + 375 mg/m ² initial, dann 500 mg/m ² (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) + 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemo-therapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	365	Ibrutinib 420 mg täglich (kontinuierlich)	140 mg x 3 x 365 = 153.300 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)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Patienteninterindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden. Genauere Informationen können der Tabelle 3-17 entnommen werden.		
Rituximab		8	375 mg/m ² initial, dann 500 mg/m ² (Rituximab)	708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)
Anwendungsgebiet 2				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	365 (Idelalisib) 8 (Rituximab)	150 mg 2x täglich (Idelalisib) + 375 mg/m ² initial, dann 500 mg/m ² (Rituximab)	150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg pro Jahr (Idelalisib) + 708,75 mg + 7 x 945 mg = 7.323,75 mg (Rituximab)
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	365	Ibrutinib 420 mg täglich (kontinuierlich)	140 mg x 3 x 365 = 153.300 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)
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	Patientenindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden. Genauere Informationen können der Tabelle 3-17 entnommen werden.		
Für die Berechnung wurde ein Patient mit 75,6 Kg und 1,72 m (= 1,89 m ²) angenommen [44] Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Angaben zum Verbrauch von Idelalisib

Der Durchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib in Kombination mit Rituximab ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation zu Idelalisib [20]. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird von einer ganzjährigen Therapie mit Idelalisib in Kombination mit acht Zyklen Rituximab ausgegangen.

Angaben zum Verbrauch der patientenindividuellen, optimierten Therapien in Mono- und Kombinationstherapien

Die Therapieschemata der aufgeführten Monotherapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und relevanten Studienpublikationen entnommen [20, 28, 34, 35, 37-41, 43]. Für die Kombinationstherapien B-R [21], F-R [22], FC-R [23], FCM-R [24], R-CHOP [25], R-CVP [26], Clb+R [27], Clb+Ofa [29], B+Ofa [30], Ibrutinib+B-R [33], Clb+Obi [34], F-C [36], CHOP [25], und CAP [42] wurde ebenfalls auf Studienpublikationen als referenzierbare Literaturquellen zurückgegriffen.

Da sich die verabreichte Dosierung der Chemoimmuntherapien auf die Körperoberfläche des Patienten bezieht, wird der Jahresdurchschnittsverbrauch eines Standardpatienten mit einer

Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 76,3 kg angegeben [44]. Die Körperoberfläche wurde mit Hilfe der DuBois-Formel berechnet:

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

Somit ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,89 m².

Angaben zum Verbrauch von BSC

Der Durchschnittsverbrauch möglicher Bestandteile der ZVT BSC wurde den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe bzw. den Angaben zur Defined Daily Dose (DDD) des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) entnommen [45]. Da nicht alle Bestandteile einer BSC kontinuierlich angewendet werden bzw. der Einsatz patientenindividuell erfolgt, wird für den Verbrauch eine Spanne von 0 bis zur maximal zugelassenen Dosierung angenommen (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Mögliche Bestandteile Best Supportive Care - Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) Verbrauch unter Angabe der DDD	Quelle*
A01 Amphotericin B	0-365	0-40 mg	0-14.600 mg (40 mg x 365)	[46]
A02 Pantoprazol	0-365	0-40 mg	0-14.600 mg (40 mg x 365)	[47, 48]
A04 Ondansetron	0-365	0-16 mg	0-5.840 mg (16 mg x 365)	[49, 50]
B01 Enoxaparin	0-365	0-80 mg	0-29.200 mg (80 mg x 365)	[51]
B02 Eltrombopag	0-365	0-50 mg	0-18.250 mg (50 mg x 365)	[52]
B03 Eisen	0-365	0-200 mg	0-73.000 mg (200 mg x 365)	[53, 54]
B05 Blutersatzmittel und Perfusionslösungen**				
Erythrozyten	0-365	1 TE	0-365 TE	[55]
Thrombozyten	0-365	1 TE	0-365 TE	[55]
Albumin	0-365	1 TE	0-365 TE	[55]
H02 Dexamethason	0-365	0-12 mg	0-4.380 mg (12 mg x 365)	[56]
J01 Bactrim/ Cotrimoxazol	0-365	0-960 mg	0-350.400 mg (960 mg x 365)	[57]
J02 Fluconazol	0-365	0-200 mg	0-73.000 mg (200 mg x 365)	[58]
J05 Aciclovir	0-365	0-4.000 mg	0-1.460.000 mg (4.000 mg x 365)	[59]
J06 Immunglobulin human	0-52	0-250 mg/kg wöchentlich	0-982.800 mg (18.900 mg x 52)***	[60]
L02 Megestrol	0-365	0-160 mg	0-58.400 mg (160 mg x 365)	[61]
L03 Pegfilgrastim	0-17****	0-6 mg	0-102 mg (6 mg x 17)	[62]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) Verbrauch unter Angabe der DDD	Quelle*
M04 Allopurinol	0-365	0-300 mg	0-109.500 mg (300 mg x 365)	[63]
M05 Alendronsäure	0-52	0-70 mg	0-3.640 mg (70 mg x 52)	[64]
N01 Propofol	0-365	0-140 mg	51.100 mg (140 mg x 365)	[65]
N02 Morphin	0-365	0-100 mg	0-36.500 mg (100 mg x 365)	[66]
N03 Gabapentin	0-365	0-1.800 mg	0-657.000 mg (1.800 mg x 365)	[67]
N05 Lorazepam	0-365	0-2,5 mg	0-912,5 mg (2,5 mg x 365)	[68]
N06 Sertralin	0-365	0-50 mg	0-18.250 mg (50 mg x 365)	[69]
R05 Codein	0-365	0-240 mg	0-87.600 mg (240 mg x 365)	[70]
R06 Diphenhydramin	0-365	0-50 mg	0-18.250 mg (50 mg x 365)	[71]
* Wann immer es möglich war, wurden als Quelle für das jeweilige Behandlungsregime die Fachinformationen des Herstellers referenziert, die anschließend zur Kostenberechnung herangezogen wurden. Gemäß Verfo wurden die wirtschaftlichsten Präparate gewählt. In Einzelfällen war jedoch keine Fachinformation des Herstellers verfügbar. In diesen Fällen wurde eine gleichwertige Fachinformation eines anderen Herstellers und - wenn verfügbar - eine Gebrauchsinformation referenziert. ** Für diese Medikation war keine Fach- oder Gebrauchsinformation verfügbar. Die aufgeführten Behandlungsregime beruhen auf Angaben aus Paeßens 2008 [55]. *** Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde ein Standardpatient mit einem Gewicht von 76,3 kg als Grundlage verwendet [44]. **** Ausgehend von einer Behandlung alle drei Wochen Abkürzungen: TE: Transfusionseinheit; DDD: Defined Daily Dose				

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18 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
Zielpopulation		
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Zydelig® (Gilead Sciences GmbH) N2 60 Tabletten mit 150 mg: 4.837,55 €	4.562,78 € (4.837,55 € - 273,00 € - 1,77 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
Anwendungsgebiet 1 Teilpopulation 1a		
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)		
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Zydelig® (Gilead Sciences GmbH) N2 60 Tabletten mit 150 mg: 4.837,55 €	4.562,78 € (4.837,55 € - 273,00 € - 1,77 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 840,19€	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)		
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Levact® (Mundipharma GmbH) N2 5 Durchstechflaschen mit 25 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.: 445,44 €	405,70 € (445,44 € - 1,77 € - 37,97 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)

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
F-R (Fludarabin + Rituximab)	Fludara® (Sanofi-Aventis/ Genzyme) N2 5 Durchstechflaschen mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 546,52 €	519,34 € (546,52 € - 1,77 € - 25,41 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)	Fludarabinphosphat GRY (TEVA GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 118,21 €	111,35 € (118,21 € - 1,77 € - 5,09 €)
	Endoxan® (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 81,92 €	76,22 € (81,92 € - 1,77 € - 3,93 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)	Fludarabinphosphat GRY (TEVA GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 118,21 €	111,35 € (118,21 € - 1,77 € - 5,09 €)
	Endoxan® (Baxter Oncology) N3 10 Durchstechflaschen mit 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 60,92 €	56,38 € (60,92 € - 1,77 € - 2,77 €)
	Mitoxantron TEVA® (TEVA Pharma) N1 1 Durchstechflasche mit 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 235,24 €	222,83 € (235,24 € - 1,77 € - 10,64 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)

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
	Endoxan® (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 81,92 €	76,22 € (81,92 € - 1,77 € - 3,93 €)
	Doxorubicin Accord (Accord Healthcare GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 122,09 €	111,53 € (122,09 € - 1,77 € - 8,79 €)
	Vincristinsulfat 2 mg (Hexal AG) N1 1 Durchstechflasche mit 2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 37,33 €	34,31 € (37,33 € - 1,77 € - 1,25 €)
	Prednison Hexal (Hexal AG) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	24,74 € (26,51 € - 1,77 €)
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
	Endoxan® (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 81,92 €	76,22 € (81,92 € - 1,77 € - 3,93 €)
	Vincristinsulfat 2 mg (Hexal AG) N1 1 Durchstechflasche mit 2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 37,33 €	34,31 € (37,33 € - 1,77 € - 1,25 €)
	Prednison Hexal (Hexal AG) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	24,74 € (26,51 € - 1,77 €)
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)	Leukeran® (Aspen Pharma) N2 50 Tabletten mit 2 mg: 137,42 €	66,86 € (137,42 € - 1,77 € - 68,79 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
Ofatumumab	Arzerra® (Novartis Pharma GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 3.200,02 €	3.018,77 € (3.200,02 € - 1,77 € - 179,48 €)

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
	Arzerra® (Novartis Pharma GmbH) N2 3 Durchstechflaschen mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 967,09 €	912,38 € (967,09 € - 1,77 € - 52,94)
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag International NV) N3 90 Tabletten mit 140 mg: 6.951,73 €	6.949,96 € (6.951,73 € - 1,77 €)
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)	Leukeran® (Aspen Pharma) N2 50 Tabletten mit 2 mg: 137,42 €	66,86 € (137,42 € - 68,79 € - 1,77 €)
	Arzerra® (Novartis Pharma GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 3.200,02 €	3.018,77 € (3.200,02 € - 1,77 € - 179,48 €)
	Arzerra® (Novartis Pharma GmbH) N2 3 Durchstechflaschen mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 967,09 €	912,38 € (967,09 € - 1,77 € - 52,94)
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)	Levact® (Mundipharma GmbH) N2 5 Durchstechflaschen mit 25 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 445,44 €	405,70 € (445,44 € - 1,77 € - 37,97 €)
	Arzerra® (Novartis Pharma GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 3.200,02 €	3.018,77 € (3.200,02 € - 1,77 € - 179,48 €)
	Arzerra® (Novartis Pharma GmbH) N2 3 Durchstechflaschen mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 967,09 €	912,38 € (967,09 € - 1,77 € - 52,94)
Ibrutinib+B-R (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab)	Imbruvica® (Janssen-Cilag International NV) N3 90 Tabletten mit 140 mg: 6.951,73 €	6.949,96 € (6.951,73 € - 1,77 €)
	Levact® (Mundipharma GmbH) N2 5 Durchstechflaschen mit 25 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 445,44 €	405,70 € (445,44 € - 1,77 € - 37,97 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)

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
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)	Leukeran® (Aspen Pharma) N2 50 Tabletten mit 2 mg: 137,42 €	66,86 € (137,42 € - 68,79 € - 1,77 €)
	Gazyvaro® (Roche Pharma AG) N1 1 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 3.996,79 €	3.770,04 € (3.996,79 € - 1,77 € - 224,98 €)
Bendamustin	Levact® (Mundipharma GmbH) N2 5 Durchstechflaschen mit 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 1.742,10 €	1.542,42 € (1.742,10 € - 1,77 € - 197,91 €)
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)	Fludarabinphosphat GRY (TEVA GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 118,21 €	111,35 € (118,21 € - 1,77 € - 5,09 €)
	Endoxan® (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 81,92 €	76,22 € (81,92 € - 1,77 € - 3,93 €)
Fludarabin	Fludara® (Sanofi-Aventis/ Genzyme) N2 5 Durchstechflaschen mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 546,52 €	519,34 € (546,52 € - 1,77 € - 25,41 €)
Chlorambucil	Leukeran® (Aspen Pharma) N2 50 Tabletten mit 2 mg: 137,42 €	66,86 € (137,42 € - 68,79 € - 1,77 €)
Trofosfamid	Ixoten (Baxter Oncology GmbH) N2 50 Tabletten mit 50 mg: 378,91 €	356,77 € (378,91 € - 20,37 € - 1,77 €)
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Endoxan® (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 81,92 €	76,22 € (81,92 € - 1,77 € - 3,93 €)
	Doxorubicin Accord (Accord Healthcare GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 122,09 €	111,53 € (122,09 € - 1,77 € - 8,79 €)
	Vincristinsulfat 2 mg (Hexal AG) N1 1 Durchstechflasche mit 2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 37,33 €	34,31 € (37,33 € - 1,77 € - 1,25 €)
	Prednison Hexal (Hexal AG) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	24,74 € (26,51 € - 1,77 €)

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
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)	Doxorubicin Accord (Accord Healthcare GmbH) N1 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 122,09 €	111,53 € (122,09 € - 1,77 € - 8,79 €)
	Endoxan® (Baxter Oncology GmbH) N2 6 Durchstechflaschen mit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslg.: 81,92 €	76,22 € (81,92 € - 1,77 € - 3,93 €)
	Prednison Hexal (Hexal AG) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	24,74 € (26,51 € - 1,77 €)
Anwendungsgebiet 1		
Teilpopulation 1b		
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)		
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Zydelig® (Gilead Sciences GmbH) N2 60 Tabletten mit 150 mg: 4.837,55 €	4.562,78 € (4.837,55 € - 273,00 € - 1,77 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)		
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag International NV) N3 90 Tabletten mit 140 mg: 6.951,73 €	6.949,96 € (6.951,73 € - 1,77 €)
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)		
A01 Amphotericin B	Amphotericin B (Bristol-Myers Squibb GmbH) N1 50 mg zur Herstellung einer Infusionslg.: 86,20 €	74,91 € (86,20 € - 1,77 € - 9,52 €)
A02 Pantoprazol	Pantoprazol AL (ALIUD PHARMA) N3 100 Tabletten mit 40 mg: 25,99 €	24,22 € (25,99 € - 1,77 €)
A04 Ondansetron	Ondansetron Aristo® (Aristo Pharma GmbH) N3 10 Ampullen mit 8 mg Injektionslg.: 122,24 €	115,19 € (122,24 € - 5,28 € - 1,77 €)

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
B01 Enoxaparin	Clexane® (Sanofi-Aventis) N3 50 Fertigspritzen mit 40 mg: 263,49 €	261,72 € (263,49 € - 1,77 €)
B02 Eltrombopag	Revolade® (Novartis Pharma GmbH) N2 28 Tabletten mit 50 mg: 2.813,18 €	2.463,93 € (2.813,18 € - 1,77 € - 347,48 € -)
B03 Eisen	Eisensulfat Lomapharm® (Lomapharm) N3 100 Tabletten mit 100 mg: 21,36 €	19,24 € (21,36 € - 1,07 € - 1,05 €)
B05 Blutersatzmittel und Perfusionslösungen*		
Erythrozyten	Durchschnittskosten pro TE: 67 €	67 €
Thrombozyten	Durchschnittskosten pro TE: 311 €	311 €
Albumin	Durchschnittskosten pro TE: 33 €	33 €
H02 Dexamethason	Dexamethason AbZ (AbZ Pharma GmbH) N3 100 Tabletten mit 8 mg: 123,05 €	121,28 € (123,05 € - 1,77 €)
J01 Bactrim/Cotrimoxazol	Cotrimoxazol AL (ALIUD PHARMA) N3 50 Filmtabletten mit 400 mg Sulfamethoxazol/ 80 mg Trimethoprim: 13,92 €	12,15 € (13,92 € - 1,77 €)
J02 Fluconazol	Flucobeta® (betapharm Arzneimittel GmbH) N3 100 Hartkapseln mit 200 mg: 392,62 €	390,85 € (392,62 € - 1,77 €)
J05 Aciclovir	Aciclovir 1 A Pharma® (1 A Pharma GmbH) N3 100 Stück mit 200 mg: 22,50 €	20,73 € (22,50 € - 1,77 €)
J06 Immunglobulin human	Flebogamma DIF (Instituto Grifols, S.A.) N1 200 ml mit 100 mg/ml Infusionslsg.: 1.686,69 €	1.591,87 € (1.686,69 € - 93,05 € - 1,77 €)
L02 Megestrol	Megestat (Swedish Orphan Biovitrum) N3 84 Tabletten mit 160 mg: 1118,46 €	1.013,00 € (1118,46 € - 1,77 € - 103,69 €)
L03 Pegfilgrastim	Neulasta® (Amgen Europe B.V.) 1 Fertigspritze mit 6 mg Injektionslsg.: 1.740,26 €	1.642,38 € (1.740,26 € - 1,77 € - 96,11 €)
M04 Allopurinol	Allopurinol AL (ALIUD PHARMA) N3 100 Tabletten mit 300 mg: 15,28 €	13,17 € (15,28 € - 1,77 € - 0,34 €)

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
M05 Alendronsäure	Alendronsäure 1 A Pharma® (1 A Pharma GmbH) N3 12 Filmtabletten mit 70 mg: 35,31 €	33,54 € (35,31 € - 1,77 €)
N01 Propofol	Propofol MCT Fresenius (Fresenius Kabi GmbH) N3 10 x 50 ml Emulsion zur Injektion oder Infusion: 126,98 €	111,67 € (126,98 € - 13,54 € - 1,77 €)
N02 Morphin	M Stada® (STADApharm GmbH) N3 100 Retardtabletten mit 200 mg: 287,27 €	285,50 € (287,27 € - 1,77 €)
N03 Gabapentin	Gabapentin Heumann (Heumann Pharma) N3 200 Filmtabletten mit 800 mg: 127,78 €	126,01 € (127,78 € - 1,77 €)
N05 Lorazepam	Lorazepam dura® (Mylan dura GmbH) N3 50 Tabletten mit 2,5 mg: 16,73 €	14,96 € (16,73 € - 1,77 €)
N06 Sertralin	Sertralin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals) N3 100 Filmtabletten mit 100 mg: 35,08 €	33,31 € (35,08 € - 1,77 €)
R05 Codein	Talvosilen Forte® (bene Arzneimittel GmbH) N3 50 Zäpfchen mit 1.000 mg Paracetamol/ 60 mg Codein: 23,00 €	20,28 € (23,00 € - 1,77 € - 0,95 €) Festbetrag: 19,84 €
R06 Diphenhydramin	Diphenhydramin Hevert (Hevert Arzneimittel) N3 100 Ampullen: 65,43 €	60,65 € (65,43 € - 1,77 € - 3,01 €)
Rituximab	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
Anwendungsgebiet 2		
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)		
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Zydelig® (Gilead Sciences GmbH) N2 60 Tabletten mit 150 mg: 4.837,55 €	4.562,78 € (4.837,55 € - 273,00 € - 1,77 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 2.044,49 €	1.886,74 € (2.044,49 € - 1,77 € - 155,98 €)
	MabThera® (Roche Pharma AG) N2 2x100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslg.: 840,19 €	775,32 € (840,19 € - 1,77 € - 63,10 €)

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 (zweckmäßige Vergleichstherapie)		
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag International NV) N3 90 Tabletten mit 140 mg: 6.951,73 €	6.949,96 € (6.951,73 € - 1,77 €)
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 aufgeführte Wirkstoffklassen (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)		
A01 Amphotericin B	Amphotericin B (Bristol-Myers Squibb GmbH) N1 50 mg zur Herstellung einer Infusionslg.: 86,20 €	74,91 € (86,20 € - 1,77 € - 9,52 €)
A02 Pantoprazol	Pantoprazol AL (ALIUD PHARMA) N3 100 Tabletten mit 40 mg: 25,99 €	24,22 € (25,99 € - 1,77 €)
A04 Ondansetron	Ondansetron Aristo® (Aristo Pharma GmbH) N3 10 Ampullen mit 8 mg Injektionslg.: 122,24 €	115,19 € (122,24 € - 5,28 € - 1,77 €)
B01 Enoxaparin	Clexane® (Sanofi-Aventis) N3 50 Fertigspritzen mit 40 mg: 263,49 €	261,72 € (263,49 € - 1,77 €)
B02 Eltrombopag	Revolade® (Novartis Pharma GmbH) N2 28 Tabletten mit 50 mg: 2.813,18 €	2.463,93 € (2.813,18 € - 1,77 € - 347,40 €)
B03 Eisen	Eisensulfat Lomapharm® (Lomapharm) N3 100 Tabletten mit 100 mg: 21,36 €	19,24 € (21,36 € - 1,07 € - 1,05 €)
B05 Blutersatzmittel und Perfusionslösungen**		
Erythrozyten	Durchschnittskosten pro TE: 67 €	67 €
Thrombozyten	Durchschnittskosten pro TE: 311 €	311 €
Albumin	Durchschnittskosten pro TE: 33 €	33 €
H02 Dexamethason	Dexamethason AbZ (AbZ Pharma GmbH) N3 100 Tabletten mit 8 mg: 123,05 €	121,28 € (123,05 € - 1,77 €)
J01 Bactrim/Cotrimoxazol	Cotrimoxazol AL (ALIUD PHARMA) N3 50 Filmtabletten mit 400 mg Sulfamethoxazol/ 80 mg Trimethoprim: 13,92 €	12,15 € (13,92 € - 1,77 €)
J02 Fluconazol	Flucobeta® (betapharm Arzneimittel GmbH) N3 100 Hartkapseln mit 200 mg: 392,62 €	390,85 € (392,62 € - 1,77 €)

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
J05 Aciclovir	Aciclovir 1 A Pharma® (1 A Pharma GmbH) N3 100 Stück mit 200 mg: 22,50 €	20,73 € (22,50 € - 1,77 €)
J06 Immunglobulin human	Flebogamma DIF (Instituto Grifols, S.A.) N1 200 ml mit 100 mg/ml Infusionslsg.: 1.686,69 €	1.591,87 € (1.686,69 € - 93,05 € - 1,77 €)
L02 Megestrol	Megestat (Swedish Orphan Biovitrum) N3 84 Tabletten mit 160 mg: 1118,46 €	1.013,00 € (1118,46 € - 1,77 € - 103,69 €)
L03 Pegfilgrastim	Neulasta® (Amgen Europe B.V.) 1 Fertigspritze mit 6 mg Injektionslsg.: 1.740,26 €	1.642,38 € (1.740,26 € - 1,77 € - 96,11 €)
M04 Allopurinol	Allopurinol AL (ALIUD PHARMA) N3 100 Tabletten mit 300 mg: 15,28 €	13,17 € (15,28 € - 1,77 € - 0,34 €)
M05 Alendronsäure	Alendronsäure 1 A Pharma (1 A Pharma GmbH) N3 12 Filmtabletten mit 70 mg: 35,31 €	33,54 € (35,31 € - 1,77 €)
N01 Propofol	Propofol MCT Fresenius (Fresenius Kabi GmbH) N3 10 x 50 ml Emulsion zur Injektion oder Infusion: 126,98 €	111,67 € (126,98 € - 13,54 € - 1,77 €)
N02 Morphin	M Stada® (STADAPharm GmbH) N3 100 Retardtabletten mit 200 mg: 287,27 €	285,50 € (287,27 € - 1,77 €)
N03 Gabapentin	Gabapentin Heumann (Heumann Pharma) N3 200 Filmtabletten mit 800 mg: 127,78 €	126,01 € (127,78 € - 1,77 €)
N05 Lorazepam	Lorazepam dura® (Mylan dura GmbH) N3 50 Tabletten mit 2,5 mg: 16,73 €	14,96 € (16,73 € - 1,77 €)
N06 Sertralin	Sertralin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals) N3 100 Filmtabletten mit 100 mg: 35,08 €	33,31 € (35,08 € - 1,77 €)
R05 Codein	Talvosilen Forte® (bene Arzneimittel GmbH) N3 50 Zäpfchen mit 1.000 mg Paracetamol/ 60 mg Codein: 23,00 €	20,28 € (23,00 € - 1,77 € - 0,95 €) Festbetrag: 19,84 €
R06 Diphenhydramin	Diphenhydramin Hevert (Hevert Arzneimittel) N3 100 Ampullen: 65,43 €	60,65 € (65,43 € - 1,77 € - 3,01 €)
* Für die Berechnung der Kombinationstherapien wurden teilweise unterschiedliche Packungsgrößen und Hersteller eines Arzneimittels herangezogen, um die wirtschaftlichste Berechnung zu ermöglichen. ** Einträge in der Lauertaxe liegen nicht vor. Die aufgeführten Preise beruhen auf Angaben aus Paeßens 2008 [55]. Abkürzungen: Infusionslsg: Infusionslösung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TE: Transfusionseinheit		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der jeweiligen Therapie wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.03.2016) entnommen [72]. Für die Berechnung der Preise wurden verschiedene Packungsgrößen verwendet, um den geringsten Verwurf zu gewährleisten.

Die Berechnung der Kosten der Arzneimittel nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird im Folgenden am Beispiel von Idelalisib errechnet:

Der Apothekenverkaufspreis für Idelalisib inklusive Mehrwertsteuer (AVP brutto) beläuft sich auf 4.837,55 € pro Packung und ergibt sich wie folgt:

- Apothekeneinkaufspreis (AEP)

= Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers / Herstellerabgabepreis (ApU; 3.900 €) + Großhandelszuschlag (37,80 €) + Festzuschlag (0,70 €) = 3.938,50 €

- Apothekenverkaufspreis (netto) (AVP netto)

= AEP (3.938,50 €) + 3% Apothekenzuschlag (118,16 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notfallpauschale (0,16 €) = 4.065,17 €

- AVP brutto = AVP netto (4.065,17 €) + 19% Mehrwertsteuer (772,38 €) = 4.837,55 €

Davon werden 7% (273,00 €) vom ApU (3.900,00 €) gemäß § 130a Abs. 1a SGB V und 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V abgezogen.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 4.562,78 € (4.837,55 € - 273,00 € - 1,77 €) pro Packung (60 Stk./Packung).

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 3-19 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 3-19 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
Zielpopulation				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM 01510)	1x/Zyklus (Rituximab)	8
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus (Rituximab)	8
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor der Therapie (Rituximab)	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor der Therapie (Rituximab)	1
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal während und 12 Monate nach der Behandlung (Rituximab)	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bestimmung ALT (EBM 32069)	Alle zwei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12
		Bestimmung AST (EBM 32070)	Alle zwei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12
		Bestimmung Gesamtbilirubin (EBM 32058)	Alle zwei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten (danach wenn klinisch angezeigt)	12
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	8

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
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1a				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	siehe vorstehend unter Zielpopulation		
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM 01510)	2x/Zyklus + 1x zusätzlich in Zyklus 1	13
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor 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
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	6
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
F-R (Fludarabin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	5x/Zyklus	30
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	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
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal während und 12 Monate nach der Behandlung	4
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	7
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	7
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	3x/Zyklus	18
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	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
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	5x/Zyklus	30
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal während und 12 Monate nach der Behandlung	4
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	6
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	3x/Zyklus	18
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	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
	angezeigt ist	Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	5x/Zyklus	30
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal während und 12 Monate nach der Behandlung	4
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	6
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL,	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	8

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
+ Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	2x/Zyklus + alle 14 Tage	28
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		EKG (EBM 27320)	1x/Zyklus	8
		Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (Messung der linksventrikulären Auswurfraction; LVEF) per Echokardiografie: Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13542)	1x/Zyklus	8
		Endomyokard-Biopsie (EBM 34291)	1x/Zyklus	8
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	8

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 der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	8
		Serumkreatinin (EBM 32066)	1x/Zyklus	8
		Bestimmung ALT (EBM 32069)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung AST (EBM 32070)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung Gesamtbilirubin (EBM 32058)	1x vor Start der Therapie	1
		Röntgenaufnahmen des Thorax und der Lunge (EBM 34220)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung LDH (EBM 32075)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung ALP (EBM 32068)	1x vor Start der Therapie	1
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	8
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL,	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	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
+ Vincristin + Prednison	die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	2x/Zyklus + alle 14 Tage	20
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	6
		Serumkreatinin (EBM 32066)	1x/Zyklus	6
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x 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
Clb + R (Chlorambucil + Rituximab)		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	7x/Zyklus	42-84
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2-4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2-4
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6-12
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	2-4
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x 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
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6-12
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6-12
Ofatumumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 4 h (EBM 01511)	1x/Zyklus	12
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	3
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	3
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	12
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	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
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	12
		Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednison)	1x/Zyklus	12
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	7x im ersten Zyklus, danach 6x/Zyklus	73
		Praxisklinische Betreuung 4h (EBM 01511)	1x/Zyklus	12
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	3
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	3
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	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
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	12
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	12
		Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednison)	1x/Zyklus	12
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 4h (EBM 01511)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	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 Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednison)	1x/Zyklus	6
Ibrutinib+B-R (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	2x/Zyklus + 1x zusätzlich in Zyklus 1	13
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor der Therapie	1
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor der Therapie	1
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	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
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	An Tag 1 + 2 des 1. Zyklus, danach 1x/Zyklus	7
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	An Tag 1 + 2 des 1. Zyklus, danach 1x/Zyklus	7

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 Kortikosteroid (z. B. Prednison)	4x im 1. Zyklus	4
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	2x/Zyklus	26
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	13
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal	4
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	13
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	12
		kontrazeptive Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal	4
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	3x/Zyklus	18
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3x/Zyklus + alle 14 Tage	30
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 6 Monate nach der Behandlung)	4
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	6
Fludarabin	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	5x/Zyklus	30
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	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
	angezeigt ist	Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 6 Monate nach der Behandlung)	4
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	8
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	2x/Zyklus + alle 14 Tage	28
		EKG (EBM 27320)	1x/Zyklus	8
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	8
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	8
		Serumkreatinin (EBM 32066)	1x/Zyklus	8

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 ALT (EBM 32069)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung AST (EBM 32070)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung Gesamtbilirubin (EBM 32058)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal	2
		Röntgenaufnahmen des Thorax und der Lunge (EBM 34220)	1x vor Start der Therapie	1
		Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (Messung der linksventrikulären Auswurfraction; LVEF) per Echokardiografie: Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13542)	1x/Zyklus	8
		Endomyokard-Biopsie (EBM 34291)	1x/Zyklus	8
		Bestimmung LDH (EBM 32075)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung ALP (EBM 32068)	1x vor Start der Therapie	1
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	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
	angezeigt ist	Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	2x/Zyklus + alle 14 Tage	25
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal	2
		EKG (EBM 27320)	1x/Zyklus	6
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	6
		Serumkreatinin (EBM 32066)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung ALT (EBM 32069)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung AST (EBM 32070)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung Gesamtbilirubin (EBM 32058)	1x vor Start der Therapie	1
		Röntgenaufnahme des Thorax und der Lunge (EBM 34220)	1x 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
		Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (Messung der linksventrikulären Auswurfraction; LVEF) per Echokardiografie: Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13542)	1x/Zyklus	6
		Endomyokard-Biopsie (EBM 34291)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung LDH (EBM 32075)	1x vor Start der Therapie	1
		Bestimmung ALP (EBM 32068)	1x vor Start der Therapie	1
Trofosfamid	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Anwendung	1
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Anwendung	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
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1b				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	siehe vorstehend unter Zielpopulation		
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Patienteninterindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden		
Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL,	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	8

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
	die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	8
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	1x vor Start der Therapie	1
		kontrazeptiv Methoden (EBM 08330 / EBM 08331)	1x/Quartal (während und 12 Monate nach der Behandlung)	4
		Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Urikostatikum zur Tumorlyse-Prophylaxe (z. B. Allopurinol)	1x vor Start der Therapie	1
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	8
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	8

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
Anwendungsgebiet 2				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	siehe vorstehend unter Zielpopulation		
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet 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
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	Patienteninterindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden.		
* Anmerkung: Aufgrund der Anpassung der Zulassung von Idelalisib im Rahmen eines laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens der europäischen Kommission (siehe hierzu eine ausführliche Darstellung in Modul 1) hat es Änderungen bei der empfohlenen Prophylaxe gegeben. Aufgrund der zeitlichen Nähe dieser Änderung zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung und da das Bewertungsverfahren noch läuft, wurden diese Angaben hier noch nicht umgesetzt. Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase ; ALT: Alanine Aminotransferase; AST: Aspartate Aminotransferase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAb: hepatitis B core antibody; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; LDH: Lactatdehydrogenase; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe entnommen [9, 20, 28, 35, 37-39, 41, 43, 73-78]. Bei Kombinationstherapien wurden alle einzelnen Arzneimittel analysiert und alle notwendigen GKV-Leistungen pro Wirkstoff aufsummiert. Die Anzahl der zusätzlich notwendigen Leistungen pro Jahr basiert auf den Angaben des Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer in Tabelle 3-14.

Da die Bestandteile der ZVT BSC inter- und intraindividuell verabreicht werden, wird in Analogie zum G-BA Beschluss der Nutzenbewertung zu Idelalisib auf eine Darstellung notwendiger GKV-Leistungen verzichtet [13]. BSC enthält per Definition alle Therapien, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel haben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	52,39 €
Praxisklinische Betreuung 4h (EBM 01511)	99,66 €
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	33,40 €
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,93 €
Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung (einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration) (EBM 32120)	0,50 €
Elektrokardiographische Untersuchung (EKG) (EBM 27320)	8,35 €
Harnsediment (EBM 32031)	0,25 €
Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	0,25 € + 0,80 € Zuschlag (EBM 32089)
Serumkreatinin (EBM 32066)	0,25 € + 0,80 € Zuschlag (EBM 32089)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung ALT (EBM 32069)	0,25 € + 0,80 € Zuschlag (EBM 32089)
Bestimmung AST (EBM 32070)	0,25 € + 0,80 € Zuschlag (EBM 32089)
Bestimmung Gesamtbilirubin (EBM 32058)	0,25 €
Kontrazeptive Methoden (Einlegen, Wechseln oder Entfernen eines Ringes oder Pessars, intrauterin oder vaginal, wegen einer Krankheit: EBM 08330 / Subkutane Applikation eines Depot-Kontrazeptivums wegen einer Krankheit; EBM 08331)	6,78 €
Medizinisch überwachter Schwangerschaftstest (EBM 01900)	8,45 €
Röntgenaufnahmen des Thorax und der Lunge (EBM 34220)	9,91 €
Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (Messung der linksventrikulären Auswurfraction; LVEF) per Echokardiografie: Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13542)	22,33 € + 86,72 € Zuschlag (EBM 13550 Zusatzpauschale Kardiologe)
Nachweis von HBcAb (EBM 32614)	5,90 €
Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €
Bestimmung ALP (EBM 32068)	0,25 €
Bestimmung LDH (EBM 32075)	0,25 €
Endomyokard-Biopsie (EBM 34291)	327,17 € + 181,50 € Zuschlag (EBM 40300 Kostenpauschale für die Durchführung der Leistung entsprechend der Gebührenordnungsposition 34291; Kardiologe/Angiologe)
Infusion (Hydratation) zur Tumorlyse-Prophylaxe (EBM 02100)	5,95 €
Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase ; ALT: Alanine Aminotransferase; AST: Aspartate Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAb: hepatitis B core antibody; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; LDH: Lactatdehydrogenase; LVEF: linksventrikulären Auswurfraction;	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-20 gelisteten zusätzlichen GKV-Leistungen wurden dem Katalog „Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)“ der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Stand 1. Quartal 2016, entnommen [79].

Angaben zur Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum sowie mit oralen oder intravenösen Steroiden ist in den Fachinformationen von Rituximab, Ofatumumab und Obinutuzumab gefordert. Aus diesem Grund werden sowohl bei Mono- als auch bei Kombinationstherapien, die mindestens eines der genannten Arzneimittel enthalten, diese Kosten zusätzlich berechnet.

Für das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit Rituximab und einer patientenindividuellen, optimierten Therapie ergeben sich die in Tabelle 3-21 dargestellten zusätzlichen Kosten durch Prämedikationen.

Die Fachinformationen von Rituximab und Obinutuzumab enthalten keine spezifischen Angaben zur Dosierung der Prämedikation, daher wird von der empfohlenen Einzeldosis für Paracetamol, Diphenhydramin und Prednison ausgegangen. Die empfohlene Einzeldosis für Paracetamol für Erwachsene bzw. Patienten ab 43 kg beträgt 1-2 Tabletten (500-1.000 mg) [80]. Für Diphenhydramin beträgt die empfohlene Einzeldosis bis zu 2 Ampullen (20-40 mg) [71]. Eine mittlere Dosierung von Prednison entspricht 40-80 mg/Tag [75].

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird für Rituximab zusätzlich die Gabe eines Urikostatikums 48 Stunden vor Behandlungsbeginn empfohlen. Es wird daher von einer Einzeldosis von 100-300 mg Allopurinol vor Behandlung mit Rituximab ausgegangen [63].

Genaue Angaben zur Dosis einer Prämedikation mit einem Analgetikum, Antihistaminikum und einem Kortikosteroid gibt die Fachinformation von Ofatumumab [28]: 1.000 mg Paracetamol, 50 mg Diphenhydramin und 50 mg Prednisolon oder Äquivalent. Die Kortikosteroid-Dosis kann nach Ermessen des Arztes in Abhängigkeit von den Nebenwirkungen nach den ersten beiden Infusionen reduziert werden. Im Folgenden wird von einer maximalen Anzahl (Corticosteroide vor jeder Anwendung) ausgegangen.

Da Paracetamol und Diphenylhydramin als nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von den erstattungsfähigen GKV-Leistungen ausgeschlossen sind, werden sie zwar aus Gründen der Vollständigkeit als Prämedikation in Tabelle 3-21 aufgeführt, in der anschließenden Berechnung der Jahrestherapiekosten aber nicht weiter berücksichtigt [81].

Tabelle 3-21 Angaben zum Verbrauch von Prämedikationen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und einer patientenindividuellen optimierten Therapie

Regimen	Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/ Packungen pro Patient	Preis*/ Packung	Menge/ Packung [Stück]	Preis/ Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
Idelalisib + Rituximab	Paracetamol	8	1.000 mg	8.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	8	40 mg	320 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €
B-R	Paracetamol	6	1.000 mg	6.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	6	40 mg	240 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €
F-R	Paracetamol	7	1.000 mg	7.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	7	40 mg	280 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €
FC-R	Paracetamol	6	1.000 mg	6.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	6	40 mg	240 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €
FCM-R	Paracetamol	6	1.000 mg	6.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	6	40 mg	240 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €

Regimen	Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/Packungen pro Patient	Preis*/Packung	Menge/Packung [Stück]	Preis/Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
R-CHOP	Paracetamol	8	1.000 mg	8.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	8	40 mg	320 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
<i>Gesamt</i>							41,32 €
R-CVP	Paracetamol	6	1.000 mg	6.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	6	40 mg	240 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
<i>Gesamt</i>							41,32 €
Clb + R	Paracetamol	6-12	1.000 mg	6.000 mg-12.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €-2,84 €
	Diphenylhydramin	6-12	40 mg	240 mg-480 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €-45,30 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
<i>Gesamt</i>							41,32 € - 57,84 €
Ofa	Paracetamol	12	1.000 mg	10.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
			1.000 mg	2.000 mg	1,01 €	5.000 mg	1,01 €
	Prednison	12	50 mg	600 mg	25,59 €	1.000 mg	25,59 €
	Diphenylhydramin	12	50 mg	600 mg	3,24 €	1.000 mg	3,24 €
<i>Gesamt</i>							31,26 €
Clb+Ofa	Paracetamol	13	1.000 mg	10.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
			1.000 mg	3.000 mg	1,01 €	5.000 mg	1,01 €
	Prednison	13	50 mg	650 mg	25,59 €	1.000 mg	25,59 €
	Diphenylhydramin	13	50 mg	650 mg	3,24 €	1.000 mg	3,24 €
<i>Gesamt</i>							31,26 €

Regimen	Bezeichnung der Therapie	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/Packungen pro Patient	Preis*/Packung	Menge/Packung [Stück]	Preis/Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
B+Ofa	Paracetamol	7	1.000 mg	7.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Prednison	7	50 mg	350 mg	25,59 €	1.000 mg	25,59 €
	Diphenylhydramin	7	50 mg	350 mg	3,24 €	1.000 mg	3,24 €
Gesamt							30,25 €
Ibrutinib+ B-R	Paracetamol	6	1.000 mg	6.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	6	40 mg	240 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €
Clb+Obi	Paracetamol	9	1.000 mg	9.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	9	40 mg	360 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Prednison	9	100 mg	900 mg	25,59 €	1.000 mg	25,59 €
Gesamt							57,21 €
Rituximab	Paracetamol	8	1.000 mg	8.000 mg	1,42 €	10.000 mg	1,42 €
	Diphenylhydramin	8	40 mg	320 mg	15,10 €	200 mg	30,20 €
	Allopurinol	1	100 mg-300 mg	100 mg-300 mg	9,70 €	3.000 mg	9,70 €
Gesamt							41,32 €
* Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Es wurden immer gesamte Packungen berechnet, da die Einnahme in der Regel im häuslichen Umfeld erfolgt. Um dennoch die Preise bzw. den Verwurf möglichst gering zu halten, wurden ggf. verschiedene Packungsgrößen kombiniert. Abkürzungen: B: Bendamustin; C: Cyclophosphamid; CAP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison; CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; Clb: Chlorambucil; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison; F: Fludarabin; M: Mitoxantron; Obi: Obinutuzumab; Ofa: Ofatumumab; R: Rituximab							

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen) zählt zu den zusätzlichen GKV-Kosten. Bei der Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe Zuschläge von bis zu 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Bei der Zubereitung monoklonaler Antikörper belaufen sich die Kosten auf bis zu 71 €. Der Zuschlag für die Hilfstaxe wird unter Berücksichtigung der Ausführungen im G-BA-Beschluss zu Idelalisib im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht weiter berücksichtigt und ist in den nachfolgenden Kosten nicht enthalten [13].

Im Beschluss zu Idelalisib wird die Hilfstaxe nicht vollumfänglich herangezogen, da sie

1. „dynamisch verhandelt wird;
2. aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist;
3. ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage [13].“

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (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 3-22: 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
Zielpopulation				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	EBM 01510	419,12 €	922.064,00 € - 3.269.136,00 €
		EBM 13492	133,60 €	293.920,00 € - 1.042.080,00 €
		EBM 13500	79,72 €	175.384,00 € - 621.816,00 €
		EBM 32120	4,00 €	8.800,00 € - 31.200,00 €
		EBM 32614	5,90 €	12.980,00 € - 46.020,00 €
		EBM 32781	5,50 €	12.100,00 € -

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
				42.900,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	59.664,00 € - 211.536,00 €
		EBM 32069	12,60 €	27.720,00 € - 98.280,00 €
		EBM 32070	12,60 €	27.720,00 € - 98.280,00 €
		EBM 32058	3,00 €	6.600,00 € - 23.400,00 €
		EBM 02100	5,95 €	13.090,00 € - 46.410,00 €
GESAMT			709,11 €	1.560.042,00 € - 5.531.058,00 €
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1a				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	Detaillierte Auflistung siehe Zielpopulation	709,11 €	822.567,60 € - 3.563.277,75 €
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus(zweckmäßige Vergleichstherapie)				
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	681,07 €	790.041,20 € - 3.422.376,75 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	3,00 €	3.480,00 € - 15.075,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €

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
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 32081	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			841,50 €	976.140,00 € - 4.228.537,50 €
F-R (Fludarabin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	1.571,70 €	1.823.172,00 € - 7.897.792,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	3,00 €	3.480,00 € - 15.075,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			1.725,83 €	2.001.962,80 € - 8.672.295,75 €
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	943,02 €	1.093.903,20 € - 4.738.675,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	15,00 €	17.400,00 € - 75.375,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €
		EBM 08330 /	27,12 €	31.459,20 € -

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
		EBM 08331		136.278,00 €
		EBM 32031	1,50 €	1.740,00 € - 7.537,50 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			1.110,65 €	1.288.354,00 € - 5.581.016,25 €
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	943,02 €	1.093.903,20 € - 4.738.675,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	15,00 €	17.400,00 € - 75.375,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 32031	1,50 €	1.740,00 € - 7.537,50 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			1.110,65 €	1.288.354,00 € - 5.581.016,25 €
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	419,12 €	486.179,20 € - 2.106.078,00 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	14,00 €	16.240,00 € - 70.350,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €

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
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 27320	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13542	872,40 €	1.011.984,00 € - 4.383.810,00 €
		EBM 34291	4.069,36 €	4.720.457,60 € - 20.448.534,00 €
		EBM 32031	2,00 €	2.320,00 € - 10.050,00 €
		EBM 32081	8,40 €	9.744,00 € - 42.210,00 €
		EBM 32066	8,40 €	9.744,00 € - 42.210,00 €
		EBM 32069	1,05 €	1.218,00 € - 5.276,25 €
		EBM 32070	1,05 €	1.218,00 € - 5.276,25 €
		EBM 32058	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
		EBM 34220	9,91 €	11.495,60 € - 49.797,75 €
		EBM 32075	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
		EBM 32068	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			5.624,37 €	6.524.269,20 € - 28.262.459,25 €
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincrsitin + Prednison	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	314,34 €	364.634,40 € - 1.579.558,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	10,00 €	11.600,00 € - 50.250,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €

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
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 32031	1,50 €	1.740,00 € - 7.537,50 €
		EBM 32081	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
		EBM 32066	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			489,57 €	567.901,20 € - 2.460.089,25 €
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	2.200,38 € - 4.400,76 €	2.552.440,80 € - 22.113.819,00 €
		EBM 13492	66,80 € - 133,60 €	77.488,00 € - 671.340,00 €
		EBM 13500	39,86 € - 79,72 €	46.237,60 € - 400.593,00 €
		EBM 32120	3,00 € - 6,00 €	3.480,00 € - 30.150,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	13,56 € - 27,12 €	15.729,60 € - 136.278,00 €
		EBM 02100	5,5 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			2.340,95 € - 4.664,55 €	2.715.502,00 € - 23.439.363,75 €
Ofatumumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine	EBM 01511	1.195,92 €	1.387.267,20 € - 6.009.498,00 €
		EBM 13492	100,20 €	116.232,00 € - 503.505,00 €
		EBM 13500	59,79 €	69.356,40 € - 300.444,75 €
		EBM 32120	6,00 €	6.960,00 € -

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
	Chemotherapie angezeigt ist.			30.150,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
GESAMT			1.389,03 €	1.611.274,80 € - 6.979.875,75 €
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 13492	133,60 €	154.976,00 € - 671.340,00 €
		EBM 13500	79,72 €	92.475,20 € - 400.593,00 €
GESAMT			213,32 €	247.451,20 € - 1.071.933,00 €
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01511	1.195,92 €	1.387.267,20 € - 6.009.498,00 €
		EBM 01510	3.824,47 €	4.436.385,20 € - 19.217.961,75 €
		EBM 13492	100,20 €	116.232,00 € - 503.505,00 €
		EBM 13500	59,79 €	69.356,40 € - 300.444,75 €
		EBM 32120	6,00 €	6.960,00 € - 30.150,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
GESAMT			5.213,50 €	6.047.660,00 € - 26.197.837,50 €
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01511	597,96 €	693.633,60 € - 3.004.749,00 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	3,00 €	3.480,00 € - 15.075,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €

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
		EBM 32081	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
GESAMT			741,04 €	859.606,40 € - 3.723.726,00 €
Ibrutinib+B-R (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	681,07 €	790.041,20 € - 3.422.376,75 €
		EBM 13492	133,60 €	154.976,00 € - 671.340,00 €
		EBM 13500	79,72 €	92.475,20 € - 400.593,00 €
		EBM 32120	3,00 €	3.480,00 € - 15.075,00 €
		EBM 32614	5,90 €	6.844,00 € - 29.647,50 €
		EBM 32781	5,50 €	6.380,00 € - 27.637,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 32081	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
		EBM 02100	5,95 €	6.902,00 € - 29.898,75 €
GESAMT			948,16 €	1.099.865,60 € - 4.764.504,00 €
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	314,34 €	364.634,40 € - 1.579.558,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	3,00 €	3.480,00 € - 15.075,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	13,56 €	15.729,60 € - 68.139,00 €
GESAMT			437,56 €	507.569,60 € - 2.198.739,00 €
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder	EBM 01510	1.362,14 €	1.580.082,40 € - 6.844.753,50 €
		EBM 13492	133,60 €	154.976,00 € -

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
	refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.			671.340,00 €
		EBM 13500	79,72 €	92.475,20 € - 400.593,00 €
		EBM 32120	6,50 €	7.540,00 € - 32.662,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 32081	13,65 €	15.834,00 € - 68.591,25 €
GESAMT			1.622,73 €	1.882.366,80 € - 8.154.218,25 €
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 13492	133,60 €	154.976,00 € - 671.340,00 €
		EBM 13500	79,72 €	92.475,20 € - 400.593,00 €
		EBM 32120	6,00 €	6.960,00 € - 30.150,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
GESAMT			246,44 €	285.870,40 € - 1.238.361,00 €
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	943,02 €	1.093.903,20 € - 4.738.675,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	15,00 €	17.400,00 € - 75.375,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
		EBM 32031	1,50 €	1.740,00 € - 7.537,50 €
GESAMT			1.093,30 €	1.268.228,00 € - 5.493.832,50 €
Fludarabin	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die	EBM 01510	1.571,70 €	1.823.172,00 € - 7.897.792,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €

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
	mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	3,00 €	3.480,00 € - 15.075,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	31.459,20 € - 136.278,00 €
GESAMT			1.708,48 €	1.981.836,80 € - 8.585.112,00 €
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	419,12 €	486.179,20 € - 2.106.078,00 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	14,00 €	16.240,00 € - 70.350,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	13,56 €	15.729,60 € - 68.139,00 €
		EBM 27320	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13542	872,40 €	1.011.984,00 € - 4.383.810,00 €
		EBM 34291	4.069,36 €	4.720.457,60 € - 20.448.534,00 €
		EBM 32031	2,00 €	2.320,00 € - 10.050,00 €
		EBM 32081	8,40 €	9.744,00 € - 42.210,00 €
		EBM 32066	8,40 €	9.744,00 € - 42.210,00 €
		EBM 32069	1,05 €	1.218,00 € - 5.276,25 €
		EBM 32070	1,05 €	1.218,00 € - 5.276,25 €
		EBM 32058	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
		EBM 34220	9,91 €	11.495,60 € - 49.797,75 €
		EBM 32075	0,25 €	290,00 € -

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
				1.256,25 €
		EBM 32068	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
GESAMT			5.593,46 €	6.488.413,60 € - 28.107.136,50 €
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 01510	314,34 €	364.634,40 € - 1.579.558,50 €
		EBM 13492	66,80 €	77.488,00 € - 335.670,00 €
		EBM 13500	39,86 €	46.237,60 € - 200.296,50 €
		EBM 32120	12,50 €	14.500,00 € - 62.812,50 €
		EBM 08330 / EBM 08331	13,56 €	15.729,60 € - 68.139,00 €
		EBM 27320	50,10 €	58.116,00 € - 251.752,50 €
		EBM 32031	1,50 €	1.740,00 € - 7.537,50 €
		EBM 13542	654,30 €	758.988,00 € - 3.287.857,50 €
		EBM 34291	3.052,02 €	3.540.343,20 € - 15.336.400,50 €
		EBM 32081	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
		EBM 32066	6,30 €	7.308,00 € - 31.657,50 €
		EBM 32069	1,05 €	1.218,00 € - 5.276,25 €
		EBM 32070	1,05 €	1.218,00 € - 5.276,25 €
		EBM 32058	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
		EBM 34220	9,91 €	11.495,60 € - 49.797,75 €
		EBM 32075	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
		EBM 32068	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €

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
GESAMT			4.230,34 €	4.907.194,40 € - 21.257.458,50 €
Trofosamid	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	EBM 13492	133,60 €	154.976,00 € - 671.340,00 €
		EBM 13500	79,72 €	92.475,20 € - 400.593,00 €
		EBM 32120	0,50 €	580,00 € - 2.512,50 €
		EBM 32031	0,25 €	290,00 € - 1.256,25 €
GESAMT			214,07 €	248.321,20 € - 1.075.701,75 €
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1b				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	Detaillierte Auflistung siehe Zielpopulation	709,11 €	468.012,60 € - 2.233.696,50 €
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	EBM 13492	133,60 €	88.176,00 € - 420.840,00 €
		EBM 13500	79,72 €	52.615,20 € - 251.118,00 €
GESAMT			213,32 €	140.791,20 € - 671.958,00 €
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				

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
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Patientenindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden.			
Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	EBM 01510	419,12 €	276.619,20 € - 1.320.228,00 €
		EBM 13492	66,80 €	44.088,00 € - 210.420,00 €
		EBM 13500	39,86 €	26.307,60 € - 125.559,00 €
		EBM 32120	4,00 €	2.640,00 € - 12.600,00 €
		EBM 32781	5,50 €	3.630,00 € - 17.325,00 €
		EBM 32614	5,90 €	3.894,00 € - 18.585,00 €
		EBM 08330 / EBM 08331	27,12 €	17.899,20 € - 85.428,00 €
		EBM 02100	5,95 €	3.927,00 € - 18.742,50 €
GESAMT			574,25 €	379.005,00 € - 1.808.887,50 €
Anwendungsgebiet 2				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)				
Idelalisib + Rituximab* (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	Detaillierte Auflistung siehe Zielpopulation	709,11 €	141.822,00 € - 212.733,00 €
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
Ibrutinib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmun-	EBM 13492	133,60 €	26.720,00 € - 40.080,00 €
		EBM 13500	79,72 €	15.944,00 € - 23.916,00 €

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
	therapie ungeeignet sind.			
GESAMT			213,32 €	42.664,00 € - 63.996,00 €
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)				
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Patienteninterindividuell und –intraindividuell über den Zeitverlauf verschieden			
* Anmerkung: Aufgrund der Anpassung der Zulassung von Idelalisib im Rahmen eines laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens der europäischen Kommission (siehe hierzu eine ausführliche Darstellung in Modul 1) hat es Änderungen bei der empfohlenen Prophylaxe gegeben. Aufgrund der zeitlichen Nähe dieser Änderung zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung und da das Bewertungsverfahren noch läuft, wurden diese Angaben hier noch nicht umgesetzt. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumor Suppressor Gen 53				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) 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 3-23: 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
Zielpopulation			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	85.748,27 €	188.646.201,33 € - 668.836.532,00 €
Anwendungsgebiet 1			
Teilpopulation 1a			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	85.748,27 €	99.467.997,07 € - 430.885.073,50 €
Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
B-R (Bendamustin + Rituximab)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	28.905,38 €	33.530.240,80 € - 145.249.534,50 €
F-R (Fludarabin + Rituximab)		26.560,53 €	30.810.214,80 € - 133.466.663,25 €
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		25.321,99 €	29.373.508,40 € - 127.242.999,75 €
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		26.655,83 €	30.920.762,80 € - 133.945.545,75 €
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		32.857,63 €	38.114.850,80 € - 165.109.590,75 €
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)		19.590,95 €	22.725.502,00 € - 98.444.523,75 €
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		25.389,09 € - 27.712,69 €	29.451.344,40 € - 139.256.267,25 €
Ofatumumab		68.739,94 €	79.738.330,40 € -

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
			345.418.198,50 €
Ibrutinib		84.771,17 €	98.334.553,33 € - 425.975.112,50 €
Clb+Ofa (Chlorambucil + Ofatumumab)		43.446,47 €	50.397.905,20 € - 218.318.511,75 €
B+Ofa (Bendamustin + Ofatumumab)		25.877,13 €	30.017.470,80 € - 130.032.578,25 €
Ibrutinib+B-R (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab)		113.569,89 €	131.741.072,40 € - 570.688.697,25 €
Clb+Obi (Chlorambucil + Obinutuzumab)		30.957,77 €	35.911.013,20 € - 155.562.794,25 €
Bendamustin		18.589,35 €	21.563.646,00 € - 93.411.483,75 €
Chlorambucil		915,04 €	1.061.446,40 € - 4.598.076,00 €
F-C (Fludarabin + Cyclophosphamid)		3.326,26 €	3.858.461,60 € - 16.714.456,50 €
Fludarabin		4.824,52 €	5.596.443,20 € - 24.243.213,00 €
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)		8.006,78 €	9.287.864,80 € - 40.234.069,50 €
CAP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)		5.846,84 €	6.782.334,40 € - 29.380.371,00 €
Trofosfamid		8.027,33 €	9.311.706,28 € - 40.337.348,33 €
Anwendungsgebiet 1			
Teilpopulation 1b			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	85.748,27 €	56.593.860,40 € - 270.107.061,00 €
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die	84.771,17 €	55.948.970,00 € - 267.029.175,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.		
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.	0 € - 342.434,38 €	0 € - 1.078.668.302,30 €
Rituximab		30.099,59 €	19.865.729,40 € - 94.813.708,50 €
Anwendungsgebiet 2			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)			
Idelalisib + Rituximab (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	85.748,27 €	17.149.654,67 € - 25.724.482,00 €
Ibrutinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
Ibrutinib	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	84.771,17 €	16.954.233,33 € - 25.431.350,00 €
Best Supportive Care (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere supportive Maßnahmen)			
Best Supportive Care: In Tabelle 3-13 illustrativ aufgeführte Wirkstoffklassen	Therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.	0 € - 342.434,38 €	0 € - 102.730.314,50 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumor Suppressor Gen 53			

Tabelle 3-24: Maximale Jahrestherapiekosten für Therapien, die im Rahmen von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden können

Bezeichnung der Therapie	Verbrauch (Packungen, Einheiten) pro Patient pro Jahr*	Kosten pro Patient pro Jahr
A01 Amphotericin B	292,00	21.873,72 €
A02 Pantoprazol	3,65	88,40 €
A04 Ondansetron	73,00	8.408,87 €
B01 Enoxaparin	14,60	3.821,11 €
B02 Eltrombopag	13,04	32.119,09 €
B03 Eisen	7,30	140,45 €
Erythrozyten	365,00	24.455,00 €
Thrombozyten	365,00	12.045,00 €
Albumin	365,00	113.515,00 €
H02 Dexamethason	5,48	664,01 €
J01 Bactrim/ Cotrimoxazol	17,52	212,87 €
J02 Fluconazol	3,65	1.426,60 €
J05 Aciclovir	73,00	1.513,29 €
J06 Immunglobulin human	52,00	82.777,24 €
L02 Megestrol	4,35	4.401,73 €
L03 Pegfilgrastim	17,00	27.920,46 €
M04 Allopurinol	3,65	48,07 €
M05 Alendronsäure	30,42	1.020,18 €
N01 Propofol	36,50	4.075,96 €
N02 Morphin	1,83	521,04 €
N03 Gabapentin	4,11	517,43 €
N05 Lorazepam	7,30	109,21 €
N06 Sertralin	1,83	60,79 €
R05 Codein	1,75	34,76 €
R06 Diphenhydramin	10,95 €	664,12 €
Summe		342.434,38 €
* Bei der Berechnung von BSC wurde kein Verwurf der Packungen berücksichtigt, da die Medikation die Gesamtlänge von einem Kalenderjahr überschreiten kann. Durch diese Berechnung soll eine Überschätzung der Kosten vermieden werden. Bei Infusionen wurde jedoch berücksichtigt, dass für jede Behandlung eine neue Durchstechflasche verwendet wird.		

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Idelalisib ist in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig[®] initiiert wurde, zugelassen [20]. In der Kombinationstherapie mit Rituximab hat sich Idelalisib seit seiner Markteinführung am 23. September 2014 im deutschen Behandlungsalltag etabliert.

Die Versorgungsanteile und/oder ihre Veränderungen sind derzeit nur eine Abschätzung der Versorgungsrealität.

Um die Marktdynamik der CLL zu bewerten, muss allerdings ganz allgemein berücksichtigt werden, dass sich mit dem Markteintritt der neuen Substanzen Obinutuzumab, Idelalisib und Ibrutinib im Jahr 2014 die Therapieoptionen merklich erweitert und somit der Markt deutlich verändert hat. Und mit der großen Anzahl weiterer Moleküle, die derzeit noch in der klinischen Entwicklung sind, wird sich der Markt auch in naher Zukunft weiterhin rapide verändern.

Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Idelalisib ist kontraindiziert bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen sonstig enthaltenen Bestandteil [20]. Zusätzlich ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund unzureichender Daten bei der Anwendung von Idelalisib Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen [20]. Dieser Aspekt führt aber nicht zum Ausschluss von Patienten(-gruppen) aus der Betrachtung.

In der klinischen Studie Studie GS-US-312-0116 [82] führte eine Einnahme von Idelalisib bei 10% der Patienten zu unerwünschten Ereignissen, die einen Studienabbruch zur Folge hatte. Eine Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte bei 7,3% der Patienten.

Ambulante vs. stationäre Versorgung und Patientenpräferenzen

Aufgrund der oralen Gabe und der zunehmenden ambulanten onkologischen Versorgung wird erwartet, dass Idelalisib mehrheitlich von niedergelassenen Hämato-Onkologen verordnet werden wird. Auch wenn Angaben zu Patientenpräferenzen nicht erhoben wurden, wird vermutet, dass sich die orale Gabe bei einem gleichzeitig guten Wirksamkeits-Nebenwirkungsprofil positiv auf die Therapiewahl seitens der Patienten auswirken wird.

Erwartete Versorgungsanteile

Basierend auf den vorstehend beschriebenen Aspekten, den in Abschnitt 3.2.3. dargestellten Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet und den bisherigen Marktzahlen geht Gilead Sciences daher im Jahr 2016 von 1.200 Patienten aus, die Idelalisib erhalten werden. Im Jahr 2017 wird mit 1.400 Patienten und im Jahr 2018 mit 1.400 Patienten gerechnet (siehe Tabelle 3-25). Es wird davon ausgegangen, dass die restlichen Patienten mit Ibrutinib oder alternativen bereits zugelassenen oder noch in der Entwicklung befindlichen Therapieregimen behandelt werden.

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.

Basierend auf den erwarteten Versorgungsanteilen für die nächsten Jahre kommt es zu folgenden Jahrestherapiekosten – unter der Annahme gleichbleibender gesetzlicher Rabatte.

Tabelle 3-25: Entwicklung der Jahrestherapiekosten auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile

	2016	2017	2018
Patienten	1.200	1.400	1.400
Arzneimittelkosten	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 102.035.356,00 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 119.041.248,67 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 119.041.248,67 €
Gesamtkosten (inkl. zusätzliche GKV Kosten und abrechenbare Prämedikationen)	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 102.897.928,00 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 120.047.582,67 €	<u>Idelalisib + Rituximab:</u> 120.047.582,67 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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.

Informationen zu den Dosierungen und Behandlungsdauern sowie zu den zusätzlichen GKV-Leistungen beruhen auf Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und ausgewählten Studienpublikationen. Gemäß VerfO wurden die wirtschaftlichsten Präparate oder ggf. der Festbetrag der Wirkstoffgruppe zur Berechnung Arzneimittelkosten herangezogen. Für den Fall, dass keine Fachinformation für das ausgewählte Präparat verfügbar war, wurden die entsprechende Gebrauchsinformation und eine äquivalente Fachinformation der gleichen Substanz eines anderen Herstellers referenziert.

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. März 2016) entnommen.

Eine gesamte Darstellung der Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bezogen auf die Zielpopulation und alle Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [83].

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 (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-045 - Idelalisib. 2015.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie -Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2015.
- [3] Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Jahresbericht 2013. 2013.
- [4] Hamburg KS. Urteil Sozialgericht - Übernahme der Kosten einer stationären Behandlung für eine allogene Stammzelltransplantation. 2013.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) - Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien bei Erwachsenen: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie. 2012.
- [6] Ziegler J. Market Overview. 2014.
- [7] Davies A. Idelalisib for relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an overview of pharmacokinetics and clinical trial outcomes. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):581-93.
- [8] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
- [9] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Ibrutinib); Stand der Information: Juli. 2015.
- [10] Marchetti P, Voltz R, Rubio C, Mayeur D, Kopf A. Provision of Palliative Care and Pain Management Services for Oncology Patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11 Suppl 1:S17-27.
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung; Auftrag: GA12-01; Version: 1.1; Stand: 15.04.2014. 2014.
- [12] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie*. 2003;1-2:50-5.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Regorafenib. 2014.
- [15] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-1101 (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol. 2011.

- [16] Wendtner CM. Chemotherapie-freie Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(41):2104-6.
- [17] Wendling P. Idelalisib plus rituximab boosts survival in relapsed CLL. *The Oncology Report*. 2014;10(1):13.
- [18] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2016. 2016.
- [19] Heraly B, Morrison VA. How I treat chronic lymphocytic leukemia in older patients. *J Geriatr Oncol*. 2015.
- [20] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.
- [21] Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. 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*. 2011;29(26):3559-66.
- [22] Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101(1):6-14.
- [23] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. 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*. 2010;28(10):1756-65.
- [24] Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, Gonzalez-Barca E, Ferra C, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4578-84.
- [25] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26.
- [26] Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, Kay NE, Schwager SM, Reinalda MS, et al. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(4):620-7.
- [27] Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1236-41.
- [28] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Arzerra® 100 mg / 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ofatumumab); Stand der Information: Mai. 2015.
- [29] Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873-83.

- [30] Offner F, Panagiotidis P, Afanasyev B. Ofatumumab and bendamustine combination therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. *XV iwCCL Abstracts*. 2013;4:29.
- [31] Ujjani C, Ramzi P, Gehan E, Wang H, Wang Y, Cheson BD. Ofatumumab and bendamustine in previously treated chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):915-20.
- [32] Clinicaltrials.gov. NCT01010568 - Ofatumumab and Bendamustine for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2015.
- [33] Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M, et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol*. 2015;11(1):51-9.
- [34] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014.
- [35] Mundipharma GmbH. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin); Stand der Information: November. 2014.
- [36] Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
- [37] TEVA GmbH. Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat); Stand der Information: August. 2014.
- [38] Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat); Stand der Information: Oktober. 2015.
- [39] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil); Stand der Information: Juli. 2014.
- [40] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
- [41] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Ixoten® 50 mg Filmtablette (Trofosfamid); Stand der Information: Januar. 2015.
- [42] Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*. 1996;347(9013):1432-8.
- [43] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [44] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2013. 2016.
- [45] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Amtliche Erfassung des ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand April 2015. In: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Hrsg. 2015.

- [46] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Amphotericin B 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Amphotericin B); Stand der Information: April. 2014.
- [47] ratiopharm GmbH. Fachinformation Pantoprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Tabletten (Pantoprazol); Stand der Information: September. 2015.
- [48] ALIUD PHARMA GmbH. Gebrauchsinformation für Anwender: Pantoprazol AL 40 mg magensaftresistente Tabletten Wirkstoff: Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O); Stand der Information: Oktober. 2011.
- [49] ratiopharm GmbH. Fachinformation Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Filmtabletten (Ondansetron); Stand der Information: Januar. 2014.
- [50] Aristo Pharma GmbH. Gebrauchsinformation für Anwender: Ondansetron Aristo® 8 mg Filmtabletten (Ondansetron); Stand der Information Oktober. 2013.
- [51] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane® 20 mg / 40 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis (Enoxaparin-Natrium); Stand der Information: Mai. 2014.
- [52] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Revolade® 25 mg, 50 mg, 75 mg Filmtabletten (Eltrombopag); Stand der Information: Januar. 2016.
- [53] ratiopharm GmbH. Fachinformation Eisentabletten-ratiopharm® N 50 mg / 100 mg Filmtabletten (getrocknetes Eisen(II)-sulfat); Stand der Information: Juli. 2015.
- [54] Lomapharm/Rudolf Lohmann GmbH KG. Gebrauchsinformation für Anwender: Eisensulfat Lomapharm® 100 mg Filmtablette (getrocknetes Eisen(II)-sulfat); Stand der Information: Juli. 2015.
- [55] Paeßens B. Transfusion von Blutkomponenten zum Management von chemotherapieinduzierten hämatologischen Nebenwirkungen - Analyse von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten aus der Perspektive eines deutschen Universitätsklinikums. 2008.
- [56] AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason AbZ 4 mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung (Dexamethason); Stand der Information: Juli. 2015.
- [57] ratiopharm GmbH. Fachinformation Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten (Cotrimoxazol); Stand der Information: März. 2014.
- [58] betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Flucobeta® 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Hartkapseln (Fluconazol); Stand der Information: April. 2013.
- [59] 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Aciclovir - 1 A Pharma® (Aciclovir); Stand der Information: November. 2013.
- [60] Instituto Grifols SA. Fachinformation Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung (Immunglobulin human); Stand der Information: Dezember. 2015.
- [61] Swedish Orphan Biovitrum (SOBI). Fachinformation Megestat 160 mg Tabletten (Megestrolacetat); Stand der Information: Oktober. 2013.
- [62] Amgen Europe B.V. Fachinformation Neulasta® 6 mg Injektionslösung (Pegfilgrastim); Stand der Information: Mai. 2015.
- [63] 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Allopurinol - 1 A Pharma® 100/300 mg Tabletten (Allopurinol); Stand der Information: Dezember. 2013.
- [64] 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Alendronsäure - 1 A Pharma® 70 mg Filmtabletten (Alendronsäure als Natriumalendronat); Stand der Information: August. 2011.
- [65] Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius, Emulsion zur Injektion oder Infusion (Propofol); Stand der Information: August. 2015.

- [66] STADApHarm GmbH. Fachinformation M-STADA® 10 mg / 30 mg / 60 mg / 100 mg / 200 mg Retardtabletten (Morphin); Stand der Information: September. 2014.
- [67] Heumann Pharma GmbH. Fachinformation Gabapentin Heumann 100/300/400 mg Kapseln / 600/800 mg Filmtabletten (Gabapentin); Stand der Information: Oktober. 2015.
- [68] Mylan dura GmbH. Fachinformation Lorazepam dura® 1 mg / 2,5 mg Tabletten (Lorazepam); Stand der Information: April. 2015.
- [69] Bluefish Pharmaceuticals AB. Fachinformation Sertralin Bluefish 50 mg / 100 mg Filmtabletten (Sertralin); Stand der Information: September. 2013.
- [70] bene-Arzneimittel GmbH. Fachinformation talvosilen® 1000 mg/20 mg Zäpfchen (Paracetamol/Codein); Stand der Information: Januar. 2015.
- [71] Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG. Gebrauchsinformation für Anwender: Diphenhydramin-Hevert Injektionslösung 20 mg (Diphenhydraminhydrochlorid); Stand der Information: September. 2013.
- [72] Lauer-Taxe online. Gesamtablage der Screenshots der Lauer-Taxe. Stand 15. März 2016. 2015 [Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>].
- [73] Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxorubicin); Stand der Information: Januar. 2016.
- [74] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan® Trockensubstanz 500 mg / 1 g / 2 g (Cyclophosphamid); Stand der Information: Januar. 2015.
- [75] Hexal AG. Fachinformation Prednison HEXAL® 5 mg / 20 mg / 50 mg (Prednison); Stand der Information: September. 2014.
- [76] Hexal AG. Fachinformation Vincristinsulfat 1 mg HEXAL® Injektionslösung (Vincristin); Stand der Information: Februar. 2015.
- [77] Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Obinutuzumab); Stand der Information: Mai. 2015.
- [78] TEVA GmbH. Fachinformation Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung (Mitoxantron). Stand der Information: Mai. 2014.
- [79] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2016. 2016.
- [80] STADApHarm GmbH. Fachinformation Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten; Stand der Informationen: Mai. 2014.
- [81] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen - Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht); letzte Änderung in Kraft getreten am: 5. Juni 2013 2013.
- [82] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - 2nd Interim Clinical Study Report. Report Date: 23 November 2013. 2013.
- [83] Gilead Sciences GmbH. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und allen zweckmäßigen Vergleichstherapien. 2016.

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.

Nachfolgend sind die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Zydelig® 100 mg/-150 mg Filmtabletten aus der aktuellen deutschen Fachinformation von März 2016 [1] sowie der Risk-Management-Plan zum Stand der Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 24. Juli 2014 dargestellt [2]. Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7 und 4.9 der Fachinformation berücksichtigt. Die aktuelle Fachinformation zu Idelalisib beinhaltet bereits die vorläufigen Vorsichtsmaßnahmen, die der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im Rahmen des derzeit laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Idelalisib empfohlen hatte und die bis zum Abschluss des Verfahrens gültig sind [3].

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2. der Fachinformation [1])

Die Behandlung mit Zydelig® sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Zydelig® beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Dosis von Zydelig® um bis zu sechs Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt hat, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich nachholen und dann das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn der Patient die Dosis um mehr als sechs Stunden versäumt hat, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Dosisanpassung

Erhöhte Lebertransaminase-Werte

Die Behandlung mit Zydelig® muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT] / Aspartataminotransferase [AST] $>5 \times$ oberer Normwert). Sobald die Werte auf

Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind ($\text{ALT/AST} \leq 3 \times$ oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden. Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig[®] unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Diarrhoe/Colitis

Die Behandlung mit Zydelig[®] muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Pneumonitis

Die Behandlung mit Zydelig[®] muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Exanthem

Die Behandlung mit Zydelig[®] muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Neutropenie

Die Behandlung mit Zydelig[®] sollte bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) von weniger als 500 pro mm^3 unterbrochen werden. Die ANZ sollte mindestens einmal wöchentlich überprüft werden, bis sie einen Wert von $\geq 500 \text{ pro mm}^3$ erreicht hat. Danach kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Siehe Tabelle

ANZ 1.000 bis < 1.500/mm ³	ANZ 500 bis < 1.000/mm ³	ANZ < 500/mm ³
Einnahme von Zydelig [®] fortsetzen.	Einnahme von Zydelig [®] fortsetzen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen.	Einnahme von Zydelig [®] unterbrechen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen, bis die ANZ einen Wert von ≥ 500 pro mm ³ erreicht. Danach kann die Einnahme von Zydelig [®] mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig[®] bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosisempfehlungen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu geben. Daher ist bei der Anwendung von Zydelig[®] in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zydelig[®] ist zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Filmtablette kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation [1])

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4. der Fachinformation [1])Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Zydelig® sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktuelle systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht initiiert werden. Unter Idelalisib sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, darunter opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV). Daher sollten alle Patienten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Es sollten regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine CMV-Infektion durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf eine Infektion oder Virämie ist die Behandlung mit Zydelig® abzubrechen.

Neutropenie

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten sechs Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle zwei Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Erhöhte Transaminase-Werte

In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhungen des Schweregrads 3 und 4 ($>5 \times$ oberer Normwert) aufgetreten. Diese Laborbefunde traten in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung auf, verliefen in der Regel asymptomatisch und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel. Die meisten Patienten nahmen die Anwendung mit einer niedrigeren Dosierung wieder auf, ohne dass dieses Ereignis erneut auftrat (siehe Abschnitt 4.2). Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und / oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.

Diarrhoe/Colitis

Fälle von schwerer Colitis, die in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf. Diese Fälle gingen zuweilen mit einer schnellen Verschlechterung einher, klangen jedoch innerhalb weniger Wochen nach

Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Vorgeschichte vor.

Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.

Cytochrome P450 (CYP)3A-Induktoren

Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig[®] mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu einer erhöhten Serumkonzentration des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit CYP3A-Substraten mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam) sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition bei dieser Patientenpopulation erhöht ist, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig[®] in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

Chronische Hepatitis

Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis, nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig® bei Patienten mit aktiver Hepatitis.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und einen Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.

Zydelig® 100 mg Filmdabletten

Sonstige Bestandteile

Zydelig® enthält den Azofarbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation [1])

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und Glucuronidierung (UGT1A4). Sein Hauptmetabolit ist GS-563117, der pharmakologisch inaktiv ist. Idelalisib und GS-563117 sind Substrate des Permeability Glycoprotein (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Auswirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Idelalisib

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der Area Under the Curve (AUC)_{inf} von Idelalisib um ~75%. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

CYP3A/P-gp-Inhibitoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Idelalisib und Ketoconazol (einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor) in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich zu einer Zunahme der C_{max} von Idelalisib um 26% und der AUC_{inf} um 79%. Bei der Anwendung mit einem CYP3A/P-gp-Inhibitor wird eine initiale Dosisanpassung von Idelalisib als nicht notwendig erachtet. Eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen wird jedoch empfohlen.

Auswirkung von Idelalisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*CYP3A-Substrate*

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der $C_{\max}$ von Midazolam um ~140% und der $AUC_{\inf}$ um ~440% infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung *in vitro* irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 3-26 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-26: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ALPHA-1-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Alfuzosin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Alfuzosin angewendet werden.
ANALGETIKA		
Fentanyl, Alfentanil, Methadon, Buprenorphin/Naloxon	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression, Sedierung) empfohlen.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron, Chinidin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Amiodaron oder Chinidin angewendet werden.
Bepridil, Disopyramid, Lidocain	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
KREBSMEDIKAMENTE		
Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Krebsarzneimittel empfohlen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatran, Rivaroxaban, Warfarin	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung und nach dem Absetzen der Behandlung mit Idelalisib die Internationale Normalisierte Ratio (INR) zu überwachen.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin	↑ Serumkonzentration	Die Arzneimittelkonzentration des Antikonvulsivums sollte überwacht werden.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT		
Colchicin	↑ Serumkonzentration	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Idelalisib sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nicardipin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis empfohlen.
Hepatitis-C-Virus (HCV)-Proteaseinhibitoren		
Boceprevir, Telaprevir	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin, Telithromycin	↑ Serumkonzentration	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] von 60-90 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden. Bei Telithromycin wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, Pimozid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Quetiapin oder Pimozid angewendet werden. Es können andere Arzneimittel wie z. B. Olanzapin in Betracht gezogen werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	↑ Serumkonzentration	Vorsicht ist geboten und die Patienten müssen eng auf eine Bosentan-bedingte Toxizität überwacht werden.
MUTTERKORNALKALOIDE		
Ergotamin, Dihydroergotamin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin angewendet werden.
MITTEL ZUR VERBESSERUNG DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄT		
Cisaprid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Cisaprid angewendet werden.
GLUKOKORTIKOIDE		
Inhalativ/nasal angewendete Kortikosteroide: Budesonid, Fluticason	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Oral angewendetes Budesonid	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung auf verstärkte Anzeichen/Symptome der Kortikosteroid-Wirkungen empfohlen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-REDUKTASEHEMMER		
Lovastatin, Simvastatin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Lovastatin oder Simvastatin angewendet werden.
Atorvastatin	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin kann in Betracht gezogen werden. Alternativ kann auch eine Umstellung auf Pravastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin in Betracht gezogen werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	↑ Serumkonzentration	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	↑ Serumkonzentration	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Idelalisib wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.
PHOSPHODIESTERASE-HEMMER		
Sildenafil	↑ Serumkonzentration	Bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Sildenafil angewendet werden.
Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tadalafil und Idelalisib ist Vorsicht geboten, einschließlich der Erwägung einer Dosisreduktion.
Sildenafil, Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei erektiler Dysfunktion: Bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil mit Idelalisib ist besondere Vorsicht geboten und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, verbunden mit einer verstärkten Überwachung unerwünschter Ereignisse.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oral angewendet), Triazolam	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Midazolam (oral angewendet) oder Triazolam angewendet werden.
Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem	↑ Serumkonzentration	Eine Überwachung der Konzentrationen der Sedativa/Hypnotika wird empfohlen und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden.

CYP2C8-Substrate

In vitro wirkte Idelalisib sowohl hemmend als auch induzierend auf CYP2C8. Es ist jedoch nicht bekannt, ob sich diese Wirkung auf CYP2C8-Substrate auf die *In vivo*-Situation übertragen lässt. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig® zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von CYP2C8 sind (Paclitaxel), angewendet wird.

Substrate induzierbarer Enzyme (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT)

In vitro induzierte Idelalisib mehrere Enzyme, und ein Risiko für eine verminderte Exposition sowie eine dadurch verminderte Wirksamkeit der Substrate induzierbarer Enzyme wie CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT kann nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig® zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate dieser Enzyme sind (Warfarin, Phenytoin, S-Mephenytoin), angewendet wird.

BCRP, Organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 und P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Idelalisib 150 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden führte zu vergleichbaren Expositionen für Rosuvastatin (AUC 90%-KI: 87; 121) und Digoxin (AUC 90%-KI: 98; 111), was darauf hinweist, dass es zu keiner klinisch bedeutsamen Hemmung von BCRP, OATP1B1/1B3 oder systemischem P-gp durch Idelalisib kommt. Das Risiko für eine P-gp-Hemmung im Gastrointestinaltrakt, die zu einer erhöhten Exposition der für intestinales P-gp empfindlichen Substrate wie Dabigatranetexilat führen kann, kann nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation [1])

Frauen im gebärfähigen Alter

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann Idelalisib zur Schädigung des Fetus führen. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig® und bis zu einem Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im

gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig® und einen Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Zydelig® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation [1])

Zydelig® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation [1])

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosis mit Zydelig® umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

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.

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.

Gemäß Annex IIB des EPAR ist Zydelig® auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung anzuwenden. In der Fachinformation ist dazu im Abschnitt 4.2 beschrieben: „Die Behandlung mit Zydelig® sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist“ [1].

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.

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

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

Nicht zutreffend.

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.

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.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung für Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten gemäß EPAR sind nachfolgend aufgeführt [2].

Tabelle 3-27: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Erhöhung der Transaminasen
	Schwere Diarrhoe/Colitis
	Pneumonitis
	Neutropenie
	Exanthem
Wichtige potenzielle Risiken	Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität
	Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-Induktoren
	Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-Substraten
	Photosensitivität
	Hautkrebs
Fehlende Informationen	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen
	Karzinogenität
	Langzeitsicherheit
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
	Sicherheit bei Patienten mit chronischer, aktiver viraler Hepatitis
	Sicherheit bei Patienten mit einer begleitenden Immunisierung
	Immunologische Effekte und Autoimmunität
	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen
	Sicherheit bei stillenden Müttern
	Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum

Tabelle 3-28 listet die geplanten klinischen Studien im Rahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts um die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Zydelig® bei Jugendlichen und Kindern und um zusätzliche nichtklinische Pharmakovigilanzaktivitäten zu beurteilen.

Tabelle 3-28: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Kategorie 1 (Interventionelle Studien)				
Studie GS-US-312-0116 (Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Studie der Phase 3 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib (GS-1101) in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Rituximab + Placebo bei Patienten mit rezidivierender chronischer lymphozytärer Leukämie)	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® + Rituximab bei Personen mit rezidivierender CLL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Dezember 2014
Studie GS-US-312-0117 (Doppelblinde Verlängerungsstudie der Phase 3 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Dosen des Monopräparates Idelalisib (GS-1101) für bisher behandelte chronische lymphozytäre Leukämie [Begleitstudie zu Studie GS-US-312-0116])	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® + Rituximab bei Personen mit rezidivierender CLL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Q4 2017
Studie 101-09 Phase-2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von CAL-101 bei Patienten mit indolentem B-Zellen-Non-Hodgkin-Lymphom, refraktär zu Rituximab und alkylierenden Substanzen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig®-Monotherapie bei Personen mit refraktärem iNHL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Dezember 2015

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studie 101-99 Verlängerungsstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Dauer der klinischen Aktivität von CAL-101 bei Patienten mit hämatologischen Tumoren)	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig®-Monotherapie bei Personen mit refraktärem iNHL	Langzeitsicherheit und Wirksamkeit	Laufend	Q3 2017
Kategorie 3 (Interventionelle Studien)				
BP-US-313-0128 - Nicht randomisierte, multizentrische, Multidosis Open-Label-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Idelalisib bei Kindern und Jugendlichen von 1 bis unter 18 Jahren mit einem rezidivierendem oder refraktär ausgereiftem B-Zellen-Neoplasma	Zur Beurteilung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Geplant	Verschoben
BP-US-313-0129 - Randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination zum Therapiestandard der Chemotherapie mit mehreren Substanzen bei Kindern und Jugendlichen von 1 bis unter 18 Jahren mit einem rezidivierendem oder refraktär ausgereiftem B-Zellen-Neoplasma	Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Geplant	Verschoben

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studie 101-08 Einarmige Studie der Phase 2 zur Bestimmung der Sicherheit und klinischen Aktivität von CAL-101 in Kombination mit Rituximab bei älteren Patienten mit vorher unbehandelter chronischer lymphozytärer Leukämie oder kleinem lymphozytärem Lymphom	Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® in Kombination mit Rituximab bei unbehandelten älteren Personen mit CLL	Langzeitsicherheit und weiterer Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation	Laufend	Q4 2017
Studie 101-07 Phase-1-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und klinischen Aktivität von CAL-101 in Kombination mit Chemotherapeutika und Anti-CD20 mAb bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem, indolentem B-Zellen-Non-Hodgkin Lymphom, Mantelzell-lymphom oder chronischer lymphozytärer Leukämie	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Personen mit rezidivierendem / refraktärem iNHL und CLL	Langzeitsicherheit und weiterer Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation	Laufend	Q3 2016
In vivo Interaktionsstudie (Induktionsstudie) mit oralem Kontrazeptivum	Zur Beurteilung des Effekts des gleichzeitig verabreichten Zydelig® auf die Pharmakokinetik eines repräsentativen oralen Kontrazeptivums	Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum	Geplant	Februar 2015 (Durchführbarkeitsbericht und Vorschlag des Studiendesigns)
Kategorie 3 (Nichtklinische Studien)				
AD-312-2030- Weitere Studien zur humanen Enzymologie der Zydelig®-Oxidation	Bestimmung des Einflusses der Aldehydoxidase auf den Metabolismus von Zydelig®	Arzneimittelwechselwirkungen mit Aldehydoxidase	Geplant	Dezember 2014

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
AD-312-2029 – In vitro Bewertung von GS-1101 als Substrat der humanen OATP1B1 und OATP1B3 Transporter über einen weiten Konzentrationsbereich	Bestimmung der OATP1B1 und OATP1B3 Substratcharakteristika von Zydelig®	Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von Transportproteinen	Geplant	Dezember 2014
TX-312-2017 - Eine zwei Jahre dauernde orale (Magen- oder Schlundsonde) Karzinogenitätsstudie von Idelalisib in Sprague-Dawley-Ratten	Beurteilung der Karzinogenität bei Therapie mit Zydelig®	Karzinogenität	Laufend	Q2 2017
Studie TX-312-2019 – 26-Wochen Karzinogenitäts- und Toxikokinetikstudie mit Idelalisib, oral durch Magen- oder Schlundsonde verabreicht bei RasH2 [001178-T (hemizygot), CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic] Mäusen	Beurteilung der Karzinogenität bei Therapie mit Zydelig®	Karzinogenität	Geplant	Q2 2017
TX-312-2018 - Orale 4-Wochen Toxizitäts- und toxikokinetische Studie von Idelalisib zur Dosisfindung, oral durch Magen- oder Schlundsonde verabreicht bei 001178-W (Wildtyp) RasH2 Mäusen	Bestimmung der Sicherheit des humanen Hauptmetaboliten GS-563117	Fehlende Informationen	Laufend	Q4 2014
PC-312-2016 – Radioliganden-Bindungstest mit GS-563117	Bestimmung der Sicherheit des humanen Hauptmetaboliten GS-563117	Fehlende Informationen	Laufend	Q4 2014
Zahlreiche Studien – Mechanistische Studien zum Effekt von Idelalisib auf die Immunfunktion	Beurteilung von Daten zu immunologischen Effekten und Autoimmunität	Immunologische Effekte und Autoimmunität	Geplant	März 2015

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studien zum Wirkmechanismus der Resistenzentwicklung für CLL (Proben werden von abgeschlossenen und laufenden Studien gesammelt: GS-312-0116, GS-312-0117 und GS-312-0119) und iNHL	Untersuchung des Arzneimittelresistenzmechanismus mit Zydelig®	Entwicklung von Arzneimittelresistenz	Begonnen	Dezember 2014 (CLL) Zu bestimmen (iNHL)
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; OATP: Organic anion-transporting polypeptide				

Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Tabelle 3-29: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Erhöhung der Transaminasen	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, enthält Angaben zur Dosisanpassung bei erhöhten Lebertransaminasen: „Die Behandlung mit Zydelig® muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT]/Aspartataminotransferase [AST] >5 x oberer Normwert). Sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤3 x oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden. Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig® unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“ In Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, wird angegeben: „In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhen des Schweregrads 3 und 4 ($>5 \times$ oberer Normwert) aufgetreten. Diese Laborbefunde traten in der Regel innerhalb der ersten zwölf Wochen der Behandlung auf, verliefen in der Regel asymptomatisch und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel. Die meisten Patienten nahmen die Anwendung mit einer niedrigeren Dosierung wieder auf, ohne dass dieses Ereignis erneut auftrat (siehe Abschnitt 4.2). Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle zwei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.“ In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, werden „erhöhte Transaminasen“ als eine sehr häufige ($\geq 10\%$) Nebenwirkung angegeben.	
Schwere Diarrhoe/Colitis	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, enthält Angaben zur Dosisanpassung bei Diarrhoe: „Die Behandlung mit Zydelig[®] muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).“ In Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, wird angegeben: „Fälle von schwerer Diarrhoe Colitis (gemeldet als Diarrhoe und/oder Colitis des Schweregrads 3 oder 4), die möglicherweise in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf und klangen innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.“ In Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, wird „Diarrhoe/Colitis“ als eine sehr häufige ($\geq 10\%$) Nebenwirkung angegeben.	Keine
Pneumonitis	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, gibt an:	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	„Die Behandlung mit Zydelig® muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“ Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an: „Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.“ In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, wird „Pneumonitis“ als eine häufige ($\geq 1\%$) Nebenwirkung angegeben.	
Neutropenie	In der Fachinformation, Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, wird „Neutropenie“ als eine sehr häufige ($\geq 10\%$) Nebenwirkung angegeben.	Keine
Exanthem	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“, gibt an: „Die Behandlung mit Zydelig® muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).“ In Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, wird „Exanthem“ als eine sehr häufige ($\geq 10\%$) Nebenwirkung für alle Schweregrade und häufig (≥ 1 bis $\leq 10\%$) für Schweregrad ≥ 3 angegeben. Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, gibt an: „Exantheme waren in der Regel von leichter bis mittelgradiger Ausprägung und führten selten zu einem Behandlungsabbruch. In Studie 312-0116 trat bei 13,6% der	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Patienten, die Idelalisib + Rituximab erhielten, und bei 5,6% der Patienten, die Placebo + Rituximab erhielten, ein Exanthem auf (gemeldet als exfoliative Dermatitis, Exanthem/Hautausschlag, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem und juckendes Exanthem). Bei diesen Patienten trat bei 2,7%, die Idelalisib + Rituximab erhielten, und bei 0 Patienten, die Placebo + Rituximab erhielten, ein Exanthem des Schweregrads 3 auf, während bei keinem Patienten ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 4 auftrat. Eine Behandlung (z. B. mit topischen und/oder oralen Steroiden, Diphenhydramin) des Exanthems sowie die Unterbrechung der Anwendung von Zydelig® in schweren Fällen führten in der Regel zum Abklingen des Exanthems.“	
Wichtige potenzielle Risiken		
Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität	Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an: „Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.“ Die Fachinformation, Abschnitt 4.6, „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“, gibt an: „Frauen im gebärfähigen Alter: Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Idelalisib den Fetus schädigen kann. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig® und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig® und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden. Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Zydelig® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten,	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	wird nicht empfohlen. Fertilität: Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).“ Abschnitt 5.3, „Präklinische Daten zur Sicherheit“, gibt unter „Reproduktions- und Entwicklungstoxizität“ an: „In einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden eine erhöhte Häufigkeit von Abgängen nach der Implantation, Fehlbildungen (Fehlen der kaudalen Wirbel und in einigen Fällen auch der sakralen Wirbel), skelettale Anomalien und geringeres fetales Körpergewicht beobachtet. Fehlbildungen wurden bei Expositionen, die mindestens dem 12-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der Area Under the Curve (AUC) entsprachen, beobachtet. Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung bei einer zweiten Spezies wurden nicht untersucht. Eine Degeneration der Samenkanälchen in den Hoden wurde in Studien, die 2 bis 13 Wochen dauerten, nach wiederholter Gabe bei Hunden und Ratten beobachtet, aber nicht in Studien, die 26 Wochen und länger dauerten. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde ein vermindertes Gewicht der Nebenhoden und Hoden festgestellt. Es wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- oder Fertilitätsparameter und keine Störung oder Verlust der Spermatogenese festgestellt. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst.“	
Arzneimittelwechselwirkungen mit Cytochrom P450 (CYP)3A-Induktoren	Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an: „CYP3A-Induktoren: Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).“ Die Fachinformation, Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, empfiehlt die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit starken CYP3A-Induktoren zu vermeiden: „CYP3A-Induktoren: In einer klinischen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der AUC_{inf} von Idelalisib um ~75%. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig® mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4).“	
Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A-Substraten	Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an: „Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die Fachinformation, Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, empfiehlt, vorsichtig zu sein wenn Zydelig® gleichzeitig mit CYP3A-Substraten angewendet wird: „CYP3A-Substrate: Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der C_{max} von Midazolam um ~140% und der AUC_{inf} um ~440% infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung <i>in vitro</i> irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.3).“	Keine
Photosensitivität	Die Fachinformation, Abschnitt 5.3, „Präklinische Daten zur	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Sicherheit“, gibt an: „Die Untersuchung des phototoxischen Potentials in der Mausembryo-Fibroblasten-Zelllinie BALB/c 3T3 ergab aufgrund der Zytotoxizität des <i>In-vitro</i> -Tests keine schlüssigen Ergebnisse für Idelalisib. Der Hauptmetabolit GS-563117 kann eine Phototoxizität verstärken, wenn die Zellen gleichzeitig UVA-Licht ausgesetzt werden. Es besteht das hypothetische Risiko, dass Idelalisib mittels seines Hauptmetaboliten GS-563117 bei behandelten Patienten eine Photosensitivität verursachen kann. Die derzeit vorliegenden Daten aus klinischen Studien geben keinen Anlass zur Annahme einer Photosensitivität.“	
Hautkrebs	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Fehlende Information		
Entwicklung von Arzneimittelresistenzen	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Karzinogenität	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Langzeitsicherheit	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt an: „Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig® bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Da die Langzeitanwendung von Idelalisib bei Krebspatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden ist, ist bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten.“ Die Fachinformation, Abschnitt 4.4 gibt an: „Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig® in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.“ Die Fachinformation, Abschnitt 5.2 gibt an: „Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg war die AUC von Idelalisib (gesamtes, d. h. gebundenes und ungebundenes) bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung ~60% höher als bei gematchten Kontrollen. Die AUC von	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	(ungebundenem) Idelalisib war nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Proteinbindung bei mittelgradiger Funktionsstörung um ~80% und bei schwerer Funktionsstörung um ~152% höher als bei gematchten Kontrollen.“	
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt an: „Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).“ Die Fachinformation, Abschnitt 5.2, gibt an: „Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance [CrCl] von 15-29 ml/min) durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg wurden bei den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch relevanten Veränderungen der Idelalisib- oder GS-563117-Exposition festgestellt.“	Keine
Sicherheit bei Patienten mit chronischer, aktiver viraler Hepatitis	Die Fachinformation gibt unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ an: „Virale Hepatitis: Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver viraler Hepatitis nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig® bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis.“	Keine
Sicherheit bei Patienten mit einer begleitenden Immunisierung	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Immunologische Effekte und Autoimmunität	Aktualisierung der Kennzeichnung basierend auf Datenanalysen aus laufenden oder zukünftigen Studien.	Keine
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Die Fachinformation, Abschnitt 4.2, gibt unter „Kinder und Jugendliche“ an: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“	Keine
Sicherheit bei stillenden Müttern	Die Fachinformation, Abschnitt 4.6, gibt unter „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ an: „Es ist nicht bekannt, ob Idelalisib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zydelig® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zydelig® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.“	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Kontrazeptivum	Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, gibt an: „Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.“ Die Fachinformation, Abschnitt 4.6, gibt unter „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ an: „Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Idelalisib den Fetus schädigen kann. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig® und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig® und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.“	Keine

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.

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.

Im Zuge der durch das PRAC empfohlenen Zusätze der SmPC vom 18. März 2016 [3] und der darauffolgenden Entscheidung der Europäischen Kommission hat Gilead Sciences am 23. März 2016 einen Rote-Hand-Brief veröffentlicht [4], der die sich aus den Empfehlungen des PRAC ergebenden Einschränkungen für die Anwendung von Idelalisib im Anwendungsgebiet spezifiziert:

Zusammenfassung**Vorläufige Empfehlungen:**

- Idelalisib sollte nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen eine 17p-Deletion oder eine *TP53*-Mutation vorliegt, angewendet werden.
- Bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation, die Idelalisib bereits als Erstlinientherapie erhalten, ist die Entscheidung, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, nach einer sorgfältigen, individuellen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu treffen.

Unveränderte Anwendungsgebiete:

- Die Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab kann bei Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapielinie erhalten haben, angefangen oder fortgesetzt werden.

[...]

Neue Maßnahmen zur Risikominimierung für alle Patienten mit CLL oder FL:

- Die Patienten sind über das Risiko schwerwiegender und/oder tödlich verlaufender Infektionen aufzuklären.
- Die Behandlung mit Idelalisib sollte bei Patienten mit Verdacht auf bestehende systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektionen nicht angefangen werden.
- Alle Patienten sind über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) zu behandeln.
- Die Patienten sind über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen zu überwachen und anzuweisen, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden.
- Es sind regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion oder Virämie ist die Behandlung mit Idelalisib abubrechen.
- Bei allen Patienten ist die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen zu bestimmen, während die Überwachung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal pro Woche erfolgen sollte (siehe nachstehende Tabelle).

ANZ 1.000 bis <1500/mm ³	ANZ 500 bis <1000/mm ³	ANZ <500/mm ³
Einnahme von Zydelig® fortsetzen.	Einnahme von Zydelig® fortsetzen. ANZ mindestens einmal pro Woche überprüfen	Einnahme von Zydelig® unterbrechen. ANZ mindestens einmal pro Woche überprüfen, bis die ANZ einen Wert von $\geq 500/\text{mm}^3$ erreicht hat. Danach kann die Einnahme von Zydelig® mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Quelle: [1, 3, 4]

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.

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.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem EPAR und dem RMP (Risk Management Plan) entnommen.

Ergänzend wurden die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation mit den vom PRAC empfohlenen Zusätzen der SmPC vom 18. März 2016 sowie die sich daraus gemäß Rote-Hand-Brief vom 23. März 2016 ergebenden Maßnahmen dargestellt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.
- [2] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [3] European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics of Zydelig as approved by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) on 18 March 2016, pending endorsement by the European Commission 2016.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Rote-Hand-Brief: Wichtige Information zu Zydelig. Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten follikulären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien. 2016.