

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 3A**

*IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur  
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht  
vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie  
(CLL)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL .....	14
Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL .....	16
Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL.....	17
Tabelle 3-4: Einfluss vom IGVH-, ZAP70- und CD38-Mutationsstatus auf die Prognose bei CLL .....	18
Tabelle 3-5: Prognosefaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL.....	19
Tabelle 3-6: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten.....	19
Tabelle 3-7: Therapieeignung von CLL-Patienten.....	21
Tabelle 3-8: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD-10 C91 – C95).....	28
Tabelle 3-9: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2011 – 2012.....	28
Tabelle 3-10: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2016 – eigene Berechnung..	28
Tabelle 3-11: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland in 2012 – eigene Berechnung.....	29
Tabelle 3-12: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre.....	29
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-14: Teilpopulationen in der Erstlinientherapie .....	31
Tabelle 3-15: Fitnessstatus und Anteil nach Teilpopulationen .....	32
Tabelle 3-16: Ableitung der Zielpopulation auf Basis der in der Obinutuzumab Nutzenbewertung dargelegten Patientenzahlen .....	33
Tabelle 3-17: Überblick Zielpopulation für Teil- und Gesamtpopulation der der Bewertung zugrunde liegenden Patientenpopulation.....	33
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015.....	34
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	67
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hinsichtlich Prämedikation – Kosten pro Kombination .....	68
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Kombination.....	69
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	71
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	74
Tabelle 3-30: Dosisanpassungen .....	88
Tabelle 3-31: Durchführung von Maßnahmen.....	97

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL .....	14
Abbildung 2: Überlebensraten bei Patienten mit CLL nach Mutationsstatus .....	17
Abbildung 3: DGHO Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL .....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
B2M	$\beta_2$ -Mikroglobulin
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	Best Supportive Care
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Clb	Chlorambucil
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
DDD	Defined Daily Dose
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FI	Fachinformation
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCLLSG	German CLL Study Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HED	Humane Äquivalenzdosis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable
IGVH	Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette
i.H.v.	In Höhe von
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	Intravenös
i. V. m.	In Verbindung mit
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
kfm.	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KV	Kassenärztlichen Vereinigung
L	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
M-CLL	CLL mit mutierten IGHV-Genen
mg	Milligramm
Min	Minute
Mio.	Millionen
mL	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MRD	Minimale Resterkrankung
ms	Millisekunde
n. a.	Nicht angegeben
n. e.	Nicht erreicht
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free Survival (Progressionfreies Überleben)
PLT	Thrombozyten
p. o.	Per Os
PS	Performance Status
Q.	Quartal
R	Rituximab
RCT	Randomized Clinical Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzellige lymphatische Leukämie
TP53	Tumorprotein 53
TTNT	Time to Next Therapy
u. a.	Unter anderem
U-CLL	CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen
ULN	Upper Limit of Normal,
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
W	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel
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.*

Das der Bewertung von Ibrutinib zugrunde liegende Anwendungsgebiet lautet „zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“. Die von diesem Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in drei Teilpopulationen unterteilt.

Die Teilpopulationen mit dazugehöriger zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wurden dabei wie folgt festgelegt:

1. Für Patienten die für eine Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) geeignet sind:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

2. Für Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind:

- Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

3. Für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

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

Das zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst außerdem Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Für diese Population wurde ebenfalls BSC als zVT festgesetzt. Da diese Population bereits im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141 bewertet worden und derzeit unter Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212 einer erneuten Bewertung unterzogen wird, ist diese Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

### **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).*

In einem Beratungsgespräch am 25.11.2015 wurde vom G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zVT wie unter Abschnitt 3.1.1 beschrieben, festgelegt (Vorgangsnummer 2015-B-137 Ibrutinib) [1].

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Für den Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformation von Ibrutinib und die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA als Quelle herangezogen [1, 2].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-137.
2. Janssen-Cilag International NV. 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

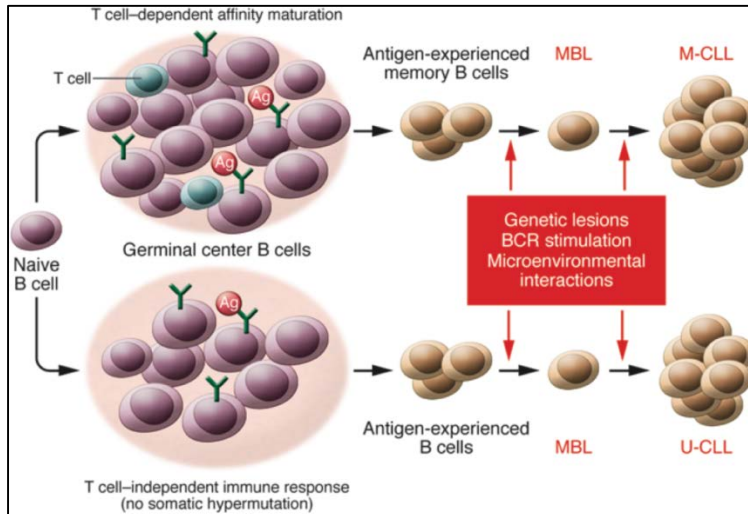
*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen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

#### Pathogenese und Risikofaktoren

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine bösartige, lymphoproliferative Erkrankung, deren typisches Merkmal die progrediente Ausbreitung von monoklonalen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, den Lymphknoten und anderen Lymphgeweben ist [1, 2]. Die CLL und die kleinzellige lymphatische Leukämie (SLL) weisen Gemeinsamkeiten in Bezug auf den Immunphänotyp, die Lymphozytenmorphologie und/oder die Histologie auf und haben ähnliche biologische Merkmale [3-5]. Nach der aktuellen Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten die SLL und die CLL als ein und dieselbe Erkrankung mit zwei unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen [6, 7]. Dieser Sichtweise folgte auch der G-BA in der Beratungsanfrage vom 11.06.2014 [8].

Der CLL geht eine prämaligene, proliferative B-Zell-Erkrankung voraus, die als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) bezeichnet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Anhäufung genetischer Läsionen und die über den B-Zell-Rezeptor sowie das Mikroumfeld laufenden Interaktionen der Leukämiezellen mit Antigenen die Zellproliferation fördern und die Apoptose hemmen (Abbildung 1) [9].

Bei der Entstehung der CLL spielen diverse genetische Aberrationen eine wichtige Rolle. Die Deletion des kurzen Arms (p) auf Chromosom 17 (17p-Deletion13.1) führt zum Verlust eines zentralen Gens *TP53*, das als *Genomwächter* bekannt ist. *TP53* detektiert beschädigte DNS und löst entweder DNS-Reparaturmechanismen aus oder leitet den programmierten Zelltod (Apoptose) ein [17]. Bei Patienten mit del17p liegt die ungünstigste Prognose innerhalb der CLL vor [2, 10]. Ähnliches gilt für CLL-Patienten, die eine del11q-Mutation oder komplexe Karyotypen aufweisen (d. h. mehr als drei zytogenetische Abweichungen).



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

Quelle: [9]

Abbildung 1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL

## Symptomatik

In mehr als 80 % aller Fälle wird die Erkrankung im Frühstadium als Zufallsbefund bei einem routinemäßig durchgeführten Blutbild diagnostiziert [12].

Bei den Patienten zeigt sich ein breites Spektrum von Erkrankungsmerkmalen sowie Laboranomalien (Tabelle 3-1) [1, 11]. Neben der klinischen Untersuchung sollte abgeklärt werden, ob eine B-Symptomatik (unerklärliches Fieber, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten und ausgeprägter Nachtschweiß) und eine vermehrte Neigung zu Infektionen vorliegt.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL

Klinische Merkmale der CLL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche unspezifische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwäche, Fatigue</li> <li>- abdominale Beschwerden, Appetitlosigkeit</li> <li>- nächtliche Schweißausbrüche, Fieber</li> </ul> </li> <li>• Mögliche klinische Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphknotenschwellungen</li> <li>- Organvergrößerungen (Milzvergrößerung, Lebervergrößerung)</li> <li>- Ekchymosen</li> <li>- Schwellung und Rötung der Gelenke</li> </ul> </li> </ul>

<b>Klinische Merkmale der CLL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auftreten <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gewichtsverlust</li> <li>– rezidivierende Infektionen</li> <li>– sekundäre Blutungen infolge von Thrombozytopenie und/oder</li> <li>– symptomatische Anämien</li> </ul> </li> </ul>
CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [1, 3, 11]

## Diagnose

Eine CLL wird mittels Nachweis einer klonalen B-Zell-Population im Blut diagnostiziert. Bei einer fehlenden leukämischen Ausschwemmung ist eine Lymphknotenbiopsie indiziert. Die Diagnose der CLL erfordert das Vorliegen von mindestens  $5 \times 10^9$  B-Lymphozyten pro Liter (5.000/ $\mu\text{l}$ ) im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten [3]. Eine Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten muss mittels Durchflusszytometrie bestätigt werden. Die im Blutaussstrich gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukleoli [3, 13]. Das Expressionsmuster diverser Antigene auf der Zelloberfläche der CLL-Zellen wird ebenfalls zur Diagnose herangezogen. CLL-Zellen koexprimieren die Antigene CD5, CD19, CD20 und CD23 [14]. Diese Antigene dienen zur Abgrenzung der CLL-Zellen von den Leukämiezellen des Mantelzell-Lymphoms, bei dem CD23 in der Regel nicht exprimiert wird [3].

Für eine abschließende Diagnose können zusätzliche Untersuchungen, darunter zytogenetische Analysen und Histologie, erforderlich sein [15]. Die Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) kann in etwa 80 % aller CLL-Fälle zytogenetische Läsionen feststellen und kann über fluoreszenzmarkierte DNS-Sonden Chromosomenanomalien wie 17p-Deletion und del11q nachweisen, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen [16].

## Stadieneinteilung und Prognose

Die CLL gilt als unheilbare Erkrankung. Die Prognose bei der CLL richtet sich nach vielfältigen Faktoren, die abhängig sind vom Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, Art und Schwere von Vorerkrankungen, *Performance*-Status), der Erkrankung (Remissionsdauer, Krankheitsstadium, Zytogenetik, Knochenmarksversagen, Immunschwäche, lymphomatöse Veränderungen, Biomarker) und der Therapie (Art der Behandlung, Ansprechen, Tiefe der Remission, Toxizität) [11]. Die 10-Jahres Überlebensrate beträgt bei unter 70-Jährigen 65 % und bei 70 - 79-Jährigen 55 % [24].

Bei der Diagnosestellung werden Klassifikationssysteme eingesetzt, um die Patienten auf Basis der körperlichen Untersuchung und des Blutbildes zu beurteilen, die Prognose abzuschätzen und eine Therapie zu wählen [13]. Es gibt zwei Klassifikationssysteme: In Europa wird am häufigsten das Binet-System eingesetzt, während in den USA das Rai-System verwendet wird (Tabelle 3-2). Anhand dieser Klassifikationssysteme können Patienten in Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt werden.

Die Lebenserwartung des Patienten hängt unter anderem davon ab, in welchem Stadium die Krankheit diagnostiziert wurde (Tabelle 3-2) [13, 20].

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

<b>Klinisches System zur CLL-Stadieneinteilung</b>			
<b>Stadium</b>			
<b>Wert</b>	<b>Rai</b>	<b>Binet</b>	<b>mediane Überlebensdauer</b>
Lymphozytose (> 15.000/mm <sup>3</sup> )	0	-	150 Monate (12,5 Jahre)
Lymphozytose plus Lymphknotenbefall	I	A < 3 Lymphknotengruppen	10 Jahre
Lymphozytose plus Organvergrößerungen	II	B ≥ 3 Lymphknotengruppen	6,5 Jahre
Anämie (Erythrozyten)	III Hb < 11 g/dl	C Hb < 10 g/dl	2 – 3 Jahre
Lymphozytose plus Thrombozytopenie (Plättchen)	IV PLT < 100.000/mm <sup>3</sup>	C PLT < 100.000/mm <sup>3</sup>	
Hb: Hämoglobin; PLT: Thrombozyten Quelle: [21-23]			

Neben dem Krankheitsstadium sind noch zahlreiche weitere Prognosefaktoren verfügbar, darunter Serummarker (z. B. Thymidinkinase,  $\beta_2$ -Mikroglobulin) sowie genetische Marker wie der IGHV-Mutationsstatus und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion, del11q) [14].

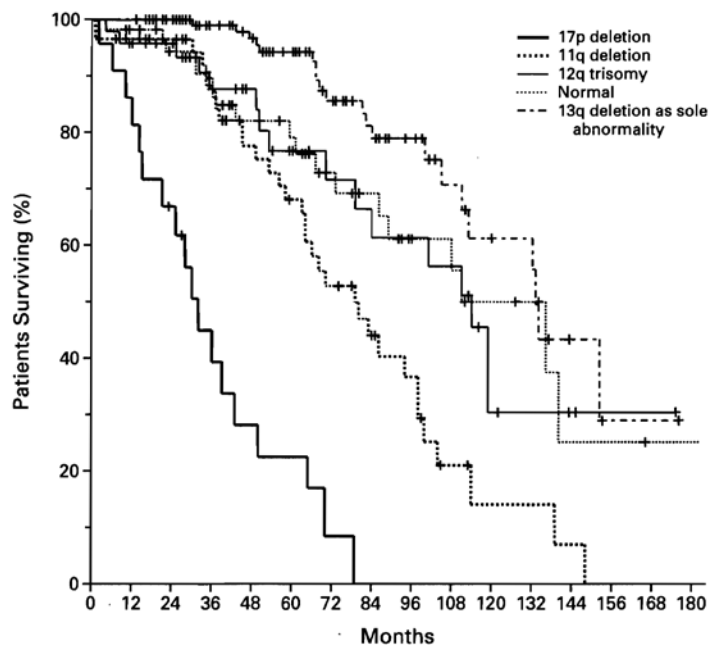
Abbildung 2 bildet die Überlebensraten von CLL-Patienten abhängig vom Mutationsstatus ab. In Relation zu anderen Chromosomenabweichungen geht die 17p-Deletion mit einer rascheren Krankheitsprogression, kürzerem oder ausbleibenden Therapieansprechen und kürzerem Gesamtüberleben einher [3, 16, 26].



Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

Anomalie	Anteil Patienten (%)	mediane therapiefreie Zeit (Monate)	medianes Gesamtüberleben (Monate)
17p-Deletion13.1	7	9	32
de11q22.3	18	13	79
Trisomie 12	16	33	114
de113q14	55	49	133
ohne Anomalien	18	92	111

CLL: Chronische lymphatische Leukämie  
Quelle: [16]



Quelle: [16]

Abbildung 2: Überlebensraten bei Patienten mit CLL nach Mutationsstatus

Die 17p-Deletion ist bei 3 % bis 10 % aller neudiagnostizierten CLL-Patienten und bei 30 % bis 50 % aller rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten nachweisbar [17]. Ihr Vorliegen geht mit einem aggressiven, behandlungsresistenten Krankheitsverlauf einher.

Bei rezidivierender-refraktärer CLL liegt die 17p-Deletion deutlich häufiger als bei unbehandelter CLL vor, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die auf Chemotherapie basierende Behandlung selektiv zugunsten eines Wachstums resistenter Subklone mit 17p-Deletion wirkt [17-19]. Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihrer Abfolge [18, 19, 27, 28, 29].

Etwa 50 % der CLL-Patienten weisen eine somatische Hypermutation der schweren Immunglobulinkette auf [30]. CLL-Patienten ohne IGVH-Genmutationen haben eine ungünstige Prognose: Das langfristige progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sind im Vergleich zu Patienten mit mutierten IGVH-Genen kürzer [31].

ZAP-70 ist eine Protein-Tyrosinkinase, die an der zellulären Signalkette beteiligt ist. Funktionell sind das Zelloberflächenprotein CD38 und ZAP-70 miteinander verkoppelt und Mutationen in den Genen, die für diese Proteine kodieren, gehen ebenfalls mit einer schlechten Prognose einher (siehe Tabelle 3-4) [32, 33].

Mutationen in den Genen NOTCH1, SF3B1, BIRC3 und MYD88 gehen mit einer kürzeren Dauer bis zur Progression und einem kürzeren Überleben einher [34, 35].

Außerdem wurde im Rahmen von klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serummarkers  $\beta_2$ -Mikroglobulin (B2M) und kürzerem progressionsfreiem Überleben (PFS) sowie kürzerem Gesamtüberleben festgestellt [36].

Tabelle 3-4: Einfluss vom IGVH-, ZAP70- und CD38-Mutationsstatus auf die Prognose bei CLL

Marker	Häufigkeit (%)	Zeit bis zur Behandlung (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
<b>IGVH</b>			
mutiert	47	110	300
nicht mutiert	53	42	115
<b>ZAP70</b>			
negativ	54	110	n. e.
positive	46	35	n. e.
<b>CD38</b>			
negativ	67	94	193
positiv	33	40	109
CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [37, 38]			

Mittels einer umfassenden Datenbankanalyse der Deutschen CLL-Studiengruppe wurde ein Prognose-Index für CLL-Patienten entwickelt. Dieser Prognose-Index wurde extern anhand einer unabhängigen, aus der CLL-Datenbank der Mayo-Klinik gezogenen Kohorte von Patienten mit Erstdiagnose CLL validiert [25].

Tabelle 3-5: Prognosefaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL

Prognosefaktor	Risikokonstellation	Grad <sup>a</sup>
17p-Deletion	17p Deletion liegt vor	6
B2M	> 3,5 mg/L	2
	> 1,7 mg/L - ≤ 3,5 mg/L	1
Thymidinkinase	< 10,0 U/L	2
Geschlecht	männlich	1
del11q	11q Deletion liegt vor	1
IGVH	nicht mutiert	1
Alter	> 60 Jahre	1
ECOG	> 0	1

a: Höhere Grad-Scores bedeuten eine schlechtere Prognose auf einer Skala von 0 – 6, Einteilung nach [25]  
 B2M:  $\beta_2$ -Mikroglobulin; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGVH: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette  
 Quelle: [25]

## Überblick über CLL-Therapien und Behandlungsziele

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

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

IWCLL	Empfehlung
Entscheidungen bezüglich Ersttherapie	<p>Während Patienten in mittleren (Stadien I und II) und Hochrisiko-Stadien (Stadien III und IV) in der Regel von einer Behandlung profitieren, ist es möglich, die Erkrankung bei einigen dieser Patienten ohne Behandlung zu überwachen, bis sich bei ihnen Anzeichen für eine Progression oder Symptome einstellen.</p> <p>Für eine leitliniengerechte Therapie sollte die aktive Erkrankung deutlich dokumentiert werden. Mindestens eine der folgenden Kriterien muss erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen von fortschreitendem Knochenmarksversagen, erkennbar an der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie</li> <li>• massive Milzvergrößerung (d. h. Ausdehnung <math>\geq 6</math> cm unterhalb des linken Rippenbogens) oder progrediente bzw. symptomatische Milzvergrößerung</li> <li>• massive Lymphknotenvergrößerung (d. h. <math>\geq 10</math> cm im längsten Querschnitt) oder progrediente bzw. symptomatische Lymphadenopathie</li> <li>• progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von mehr als 50 % in zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von &lt; 6 Monaten</li> <li>• Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf</li> </ul>

IWCLL	Empfehlung
	<p>Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden, krankheitsbedingten Symptome oder Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- unbeabsichtigter Gewichtsverlust von <math>\geq 10\%</math> in den letzten sechs Monaten</li> <li>- erhebliche Fatigue (d. h. ECOG PS 2 oder schlechter; Unfähigkeit, der Erwerbstätigkeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen)</li> <li>- Fieberschübe über einen Zeitraum von <math>\geq 2</math> Wochen mit Temperaturen über <math>38,0^{\circ}\text{C}</math> ohne nachweisbare Infektion, oder</li> <li>- nächtliche Schweißausbrüche über einen Zeitraum von mehr als einem Monat ohne nachweisbare Infektion</li> </ul> </li> </ul>
<p>ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; HASCT: Hämatopoetische Stammzellentransplantation; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> Quelle: [3]</p>	

Grundsätzlich bleibt die CLL trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar. Auch zeichnet der natürliche Verlauf der Erkrankung sich durch wiederholte Rückfälle aus [39]. Bei einigen Patienten nimmt die Krankheit von Anfang an einen aggressiven Verlauf, was mit schlechten Therapieergebnissen einhergeht.

Das Ziel jedweder Behandlung ist die Linderung der Symptome sowie das Verhindern krankheitsassoziierter Komplikationen (z. B.: Organkompression, nicht ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe durch die Anämie, Blutungen bei einer Thrombozytopenie etc.), was wiederum zum Erhalt der Lebensqualität beiträgt. Die Therapieziele können sich auch nach den individuellen Merkmalen des Patienten richten. Bei körperlich belastbaren Patienten sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression und die Verlängerung des Zeitraums bis zur Folgetherapie (TTNT) das Ziel.

Bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit können hingegen die Krankheitskontrolle (Ansprechen), verbunden mit der Verbesserung oder dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die im Vordergrund stehenden Behandlungsziele darstellen [3]. Laut Empfehlungen des IWCLL ist bei der Therapieentscheidung in der Erstlinien- und der Rezidiv-Therapie die folgenden Parameter zu berücksichtigen [40]:

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

Die DGHO hat in Abhängigkeit der Fitness der Patienten eine Einteilung in drei verschiedene Patientengruppen vorgenommen, da die Fitness maßgeblich die Eignung für verschiedene Therapien beeinflusst. (Tabelle 3-7). Differenziert werden die Populationen *go go*, *slow go* und *no go*. Mit *go go* werden für Chemo-Immuntherapie taugliche Patienten beschrieben, *no go* beschreibt Chemo-Immuntherapie untaugliche Patienten und *slow go* steht für Patienten, die zwischen diesen beiden Extremen liegen [41].

Tabelle 3-7: Therapieeignung von CLL-Patienten

Patienten	[Therapie-]Tauglichkeit
<i>go go</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nach medizinischen Maßstäben tauglich</li> <li>keine oder leichte Begleiterkrankungen</li> <li>normale Lebenserwartung</li> </ul>
<i>slow go</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nach medizinischen Maßstäben eingeschränkt tauglich</li> <li>mehrere oder schwere Begleiterkrankungen</li> </ul>
<i>no go</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nach medizinischen Maßstäben gebrechlich</li> <li>letale Begleiterkrankung</li> <li>verkürzte Lebenserwartung</li> </ul>
Quelle: [41]	

### Erstlinientherapie:

Die Priorisierung einer Therapie hängt von dem Alter, der Lebenserwartung, dem genetischen Risiko der Erkrankung, den Komorbiditäten und den individuellen Therapiezielen des Patienten ab.

### Behandlung von Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen („go go“ Patienten):

Für Patienten, bei denen keine 17p-Deletion vorliegt, werden Chemo-Immuntherapien empfohlen. Für junge, fitte „go go“ Patienten ist die Standardtherapie eine Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR). Allerdings ist die Therapie mit einer hohen Rate an schweren Neutropenien und Infektionen, insbesondere bei den älteren Patienten, assoziiert [39].

Die internationale Phase III-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) verglich die Therapieregime Bendamustin-Rituximab (BR) gegen FCR bei unbehandelten Patienten mit CLL. Das mediane Alter der untersuchten Patienten war mit 61,6 Jahren relativ jung verglichen mit dem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren [39]. Für die jungen sehr fitten Patienten, die mit FCR behandelt wurden, zeigte sich eine höhere Rate an kompletten Remissionen und ein längeres PFS im Vergleich zu BR. Allerdings nahmen bei den älteren, fitten Patienten die Myelotoxizität und die Infektionen zu. Dies machte häufig eine Dosisreduktion erforderlich, so dass für die Patienten > 65 Jahre eine ähnliche Rate an kompletten Remissionen und ein ähnliches PFS der beiden Vergleichsarme gezeigt wurde [51].

Auf Basis dieser Ergebnisse sollte für ältere Patienten (> 65 Jahre) mit einem hohen Risiko an Infektionen daher Bendamustin + Rituximab (BR) in Erwägung gezogen werden [42].

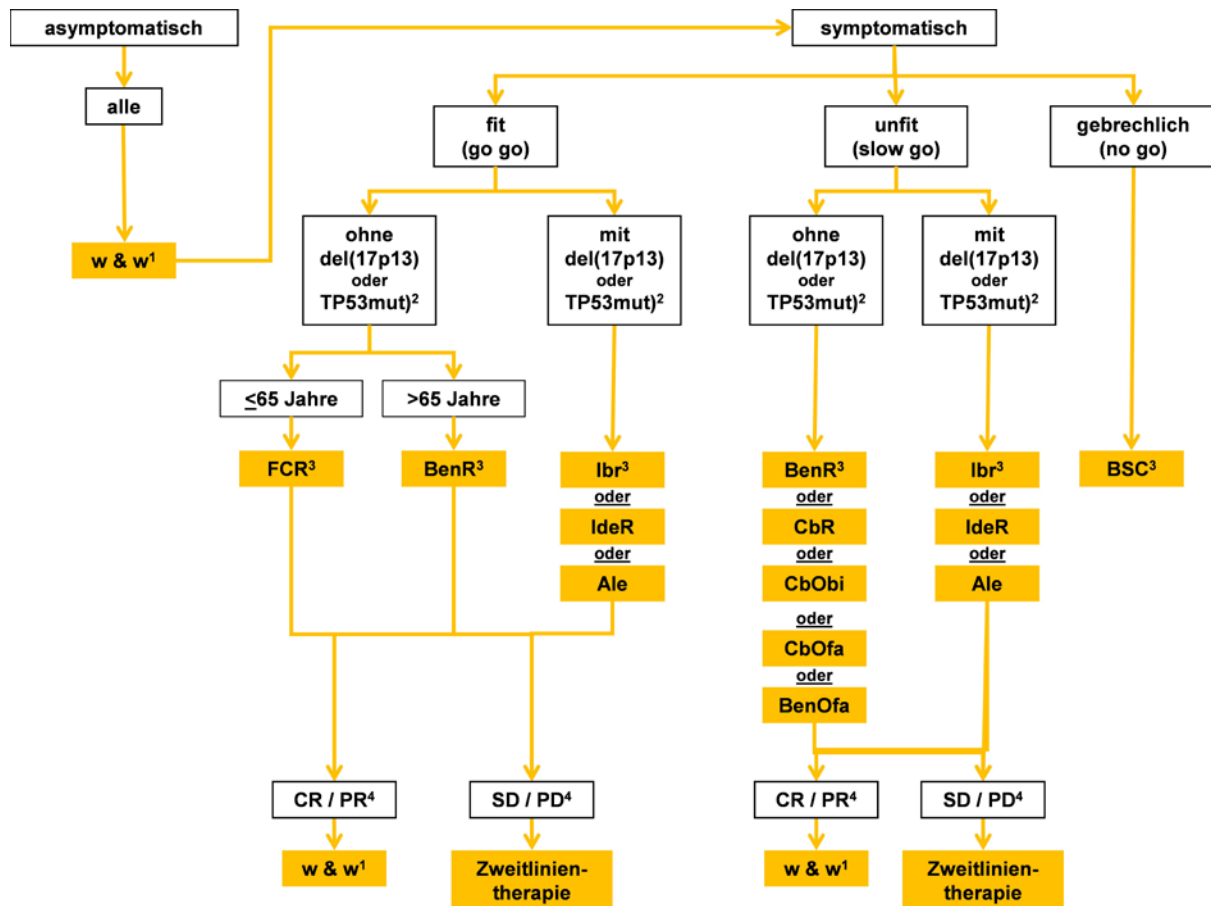
Behandlung von Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen („slow go“ Patienten):

In den letzten 2 Jahren konnten randomisierte Studien nachweisen, dass die Kombination von Chlorambucil mit anti-CD20-Antikörpern wie z. B. Ofatumumab, Obinutuzumab oder Rituximab das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Chlorambucil-Monotherapie verlängert [43, 44].

Die Kombinationstherapie löste hierauf die Chlorambucil-Monotherapie als Empfehlung in der Erstlinientherapie ab. Des Weiteren wird Bendamustin in Kombination mit einem CD20 Antikörper (Rituximab / Ofatumumab) empfohlen. Auf dem IWCLL Meeting 2015 wurde eine Zwischenanalyse einer Teilpopulation der MaBL Study vorgestellt. In dieser Teilpopulation wurde die Erstlinientherapie BR gegen Chlorambucil in Kombination mit Rituximab verglichen. Zum aktuellen Analysezeitpunkt lag kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben vor [39].

Behandlung von gebrechlichen Patienten („no go“ Patienten):

Für die Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand steht die palliative, symptomlindernde Therapie im Vordergrund. Neben der supportiven Therapie können auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung gegeben werden [39].



## Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> w & w - abwartendes Verhalten;

<sup>2</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

<sup>3</sup> Therapie: Ale - Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, Cb - Chlorambucil, F - Fludarabin, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, P - Prednison, R - Rituximab;

<sup>4</sup> PD - Progress, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung

Quelle: [39]

Abbildung 3: DGHO Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL

Patienten mit Nachweis einer 17p-Deletion bzw. einer TP53-Mutation haben eine niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach Chemo- und Chemo-Immuntherapie, so dass aktuelle Therapieempfehlungen hier Ibrutinib oder Alemtuzumab empfehlen [13]. Eine allogene Blutstammzelltransplantation wird in dieser Gruppe heute nicht mehr als Standard empfohlen, ist aber bei Patienten in gutem Allgemeinzustand nach Abwägung der individuellen Risiken und der Verfügbarkeit eines optimal passenden Spenders zur Konsolidierung nach initialem Ansprechen oder bei initial refraktärer Erkrankung als *Rescue*-Verfahren zu diskutieren [47].

### 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.*

Grundsätzlich bleibt die CLL trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung ist.

Bisher konnte mit Hilfe der Chemo-Immuntherapie nur für die jungen und fitten CLL-Patienten, die zudem ein günstiges genetisches Risiko aufwiesen (IGVH-mutiert, ohne del 17p, keine TP53-Mutation), eine Langzeitkontrolle der CLL erreicht werden. Patienten mit einem hohen zytogenetischen Risiko sind mit den bisherigen Therapieoptionen nicht adäquat therapiert.

Unabhängig vom genetischen Risiko ist eine Chemo-Immuntherapie mit einer hohen Toxizität, Morbidität und einer therapieassoziierten Letalität von bis zu 5 % verbunden [51].

Dem zu Folge besteht für alle Patienten, insbesondere den älteren und komorbiden Patienten, ein hoher therapeutischer Bedarf für eine Therapie, die neben einer hohen Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit aufweist.

Aufgrund der mit einer CLL einhergehenden Zytopenien und der eingeschränkten Produktion von funktionstüchtigem Immunglobulin ist die CLL eine lebensbedrohliche Erkrankung. Verursacht durch die krankheitsbedingte höhere Anfälligkeit für Infektionen haben CLL-Patienten sowohl ein hohes Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können zusätzlich Neutropenien infolge von Knochenmarksbefall und/oder zytotoxischer Therapien das infektionsbedingte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko steigern. Weiter scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit neueren Purinanaloga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen [48].

Mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen sowie mit zunehmendem Alter vermindert sich die allgemeine Leistungsfähigkeit (Fitness), während die Wahrscheinlichkeit für eine reduzierte Organfunktionen steigt [49]. Insbesondere für die älter werdende Population der CLL-Patienten ist eine Alternative zu den als Therapiestandard empfohlenen zytotoxischen Chemotherapien dringend erforderlich.

Die aktuellen Therapiestandards für die Erstlinien-CLL-Therapie basieren grundsätzlich alle auf einer zytotoxischen Chemotherapie – inklusive alkylierender Substanzen und Purinanaloga bzw. Kombinationen von diesen. Ausgenommen hiervon sind Patienten mit einer 17p-Deletion, für die Ibrutinib in der Erstlinien-Therapie zugelassen ist.



Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL ist es erforderlich, bei der Auswahl der zugelassenen Chemo-Immuntherapien sorgfältig zwischen Effektivität und Toxizität abzuwägen. So weisen die derzeit verfügbaren Chemo-Immuntherapien, die über eine hohe Effektivität verfügen, gleichzeitig eine hohe Toxizität auf [49].

Für junge Patienten, die keine Begleiterkrankungen und/oder eine Einschränkung der Nierenfunktion haben, stellt der Therapiestandard eine chemo-immuntherapeutische Kombinationstherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) dar. Eine randomisierte Phase III-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG), verglichen bei unbehandelten, überwiegend jungen und fitten Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL die Kombinationstherapie FCR gegen das Chemotherapie-Regime bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid (FC). Im Langzeitverlauf mit einer Nachbeobachtungszeit von fast 6 Jahren konnte allerdings nur für die mit FCR behandelten Patienten, deren CLL eine IGVH-Mutation aufwies (günstiger genetische Prognosefaktor) - also ohnehin eine relativ gute Prognose hatten - eine langanhaltende Krankheitskontrolle nachgewiesen werden. Für die Patienten, die eine CLL mit einem ungünstigen genetischen Risiko aufwies (unmutierter IGVH-Status) wurde keine Langzeitkontrolle der CLL erreicht. Bei diesen Patienten wurde das mediane PFS bereits nach 42,7 Monaten erreicht. Die Therapie ging zudem mit einer ausgeprägten Zytotoxizität einher, dementsprechend waren die häufigsten Todesursachen Infektionen (13 %). Somit besteht auch bei den jungen, sehr fitten Patienten der therapeutische Bedarf für eine Therapie, die unabhängig vom genetischen Risiko eine hohe Effektivität aufweist und gut verträglich ist [50].

Das aggressive Chemo-Immuntherapie-Regime FCR wird nur von jungen und fitten Patienten toleriert, wohingegen dieses für ältere (> 65 Jahre) und/oder komorbide Patienten oftmals zu toxisch und mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist. Bereits bei den überwiegend jungen und fitten Patienten, die in der CLL10 Studie behandelt wurden, waren 5 % der Todesfälle direkt der Therapie mit FCR zuzuordnen [51].

Für die Patienten, die älter sind als 65 Jahre und keine Begleiterkrankungen und keine eingeschränkte Nierenfunktion haben, soll laut Leitlinie das Regime BR in Erwägung gezogen werden [51]. Allerdings zeigte sich auch für eine Therapie mit BR, bei den Patienten die älter als 65 Jahre waren, ein häufiges Auftreten von zytotoxischen Nebenwirkungen, die bei vielen Patienten eine Dosisreduktion und/oder eine frühzeitige Therapiebeendigung mit Einbußen in der Effektivität erforderten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren Toxizität war in einer Phase II-Studie der GCLLSG für die Patienten, die älter als 70 Jahre waren, besonders hoch [52]. In den oben genannten Studien, in denen BR als Erstlinientherapie angewendet worden ist, wurden keine „älteren“ Patienten mit Begleiterkrankungen und / oder einer eingeschränkten Nierenfunktion untersucht [51, 52].

Da bei den in den oben genannten Studien eingeschlossenen, relativ jungen und fitten Patienten eine Therapie mit Bendamustin und Rituximab mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden war, ist anzunehmen, dass bei älteren und komorbiden Patienten von einer Zunahme der Nebenwirkungen unter einer BR-Therapie auszugehen ist.

Aufgrund des relativ guten Verhältnisses der Verträglichkeit zur Effektivität einer Chlorambucil-Monotherapie bei den älteren Patienten im Vergleich zu anderen Therapien, war diese über Jahrzehnte hinweg die empfohlene Standardtherapie in der Erstlinie bei älteren, komorbiden Patienten [41, 43-45]. Aus diesem Grund wurde in weiteren Studien die Kombination von Chlorambucil mit den CD20-Antikörpern Obinutuzumab, Ofatumumab und Rituximab bei den älteren und komorbiden Patienten untersucht [41, 43-46]. Die Kombinationstherapie führte zu einer höheren Ansprechrate und einem längeren krankheitsfreien Überleben [44, 46].

Die Hinzunahme eines CD20-Antikörpers erhöht jedoch auch die therapieassoziierte Toxizität. So wurde vor Allem eine erhöhte Knochenmarkssuppression nachgewiesen. Des Weiteren traten häufig schwere infusionsbedingte Reaktionen (IR) auf; insbesondere nach der Gabe von Obinutuzumab waren diese im Vergleich zu Rituximab deutlich häufiger [44, 46].

Somit ist nicht nur bei den Bendamustin-, sondern auch bei den Chlorambucil-basierten Therapieregimen der therapeutische Bedarf für eine hoch effektive Therapiealternative mit einer geringen Toxizität und guten Verträglichkeit für die Erstlinientherapie der CLL nicht gedeckt.

Gerade bei den sehr fragilen komorbiden Patienten steht eine Symptomkontrolle mit einem möglichst geringen Schadenspotential der Therapie im Vordergrund. Die fortschreitende Erkrankung geht allerdings häufig mit einer Symptomatik einher, welche die Lebensqualität negativ beeinflusst. Da diese Patienten keine Chemo-Immuntherapie vertragen, wird bei diesen Patienten auch weiterhin – soweit erforderlich eine Monotherapie mit Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab gegeben. Bei diesen steht jedoch der erhaltende, palliative Charakter der Therapie im Vordergrund. Bei diesen Patienten besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf einer effektiven Therapie, die gleichzeitig sehr gut verträglich ist und nicht mit den Nebenwirkungen einer Chemotherapie verbunden ist [39].

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Der oben skizzierte therapeutische Bedarf therapienaiver Patienten mit einer CLL kann durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden. Durch Ibrutinib wird in erster Linie das Gesamtüberleben der Patienten bei gleichzeitig einhergehender guter Verträglichkeit der Therapie verbessert.

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

Durch die gute Verträglichkeit und die hohe Wirksamkeit, bereits als Einzelsubstanz, hat Ibrutinib heute schon einen hohen Stellenwert in der Therapie von vorbehandelten Patienten mit einer CLL. Therapienaive Patienten können nun ebenfalls von den Vorteilen einer Ibrutinib Therapie profitieren, womit der oben skizzierte therapeutische Bedarf bei den therapienaiven Patienten gedeckt werden kann.

### **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.*

#### Inzidenz und Prävalenz der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der CLL führt Janssen-Cilag die veröffentlichten Daten der allgemein anerkannten Quelle des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) an. Die aktuellste veröffentlichte Auswertung von 2015 basiert auf Daten aus den Landeskrebsregistern aus den Jahren 2011/2012 [56]. Prävalenzen werden vom RKI für Leukämie-Erkrankungen allgemein (ICD10 C91-95), nicht aber detailliert für CLL (ICD10 C91.1) dargestellt. Auf dieser Grundlage werden Inzidenz und Prävalenz der CLL berechnet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland im Indikationsgebiet der Leukämien.

Tabelle 3-8: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD-10 C91 – C95)

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	7.520	5.840	7.180	5.460	7.800	5.900
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	19,2	14,2	18,3	13,3	19,4	14,1
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	14,1	8,9	13,3	8,2	13,3	8,6
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	70	72	71	73		
Sterbefälle	4.083	3.535	4.155	3.445		
rohe Sterberate <sup>1</sup>	10,4	8,6	10,6	8,4		
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	6,9	4,2	6,8	4,0		
5-Jahres-Prävalenz	22.700	16.500	22.700	16.400		
	<i>nach 5 Jahren</i>		<i>nach 10 Jahren</i>			
absolute Überlebensrate (2011–2012) <sup>4</sup>	50 (34–58)	49 (31–58)	34 (20–39)	36 (23–45)		
relative Überlebensrate (2011–2012) <sup>4</sup>	58 (40–67)	55 (35–64)	46 (28–54)	46 (28–55)		

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Quelle: [56]

### Inzidenz der CLL

Die Anzahl der Neuerkrankungen an Leukämien wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 13.700 Patienten geschätzt, davon 7.800 Männer und 5.900 Frauen (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2011 – 2012

	ALL <sup>1</sup>	CLL <sup>2</sup>	AML <sup>3</sup>	CML <sup>4</sup>	sonstige <sup>5</sup>
Männer	7%	40%	20%	8%	24%
Frauen	8%	36%	23%	9%	24%

<sup>1</sup> Akute Lymphatische Leukämie (C91.0)  
<sup>2</sup> Chronische Lymphatische Leukämie (C91.1)  
<sup>3</sup> Akute Myeloische Leukämie (C92.0)  
<sup>4</sup> Chronische Myeloische Leukämie (C92.1)  
<sup>5</sup> inkl. ungenau bezeichnete Leukämieformen

Quelle: [56]

Bei der Betrachtung der CLL als einer Unterform der Leukämie, beträgt der Anteil inzidenter Männer 40 %, der Anteil der Frauen 36 % (siehe Tabelle 3-10). Für Frauen und Männer gemeinsam beträgt der Anteil der CLL an der Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen rund 38 %. Es ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl der Neuerkrankung an CLL von insgesamt 5.244 Fällen, davon 3.120 Männer und 2.124 Frauen (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2016 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
geschätzte Inzidenz Leukämien	7.800	5.900	13.700
geschätzte Inzidenz CLL	3.120	2.124	5.244
CLL als Anteil (%) aller Leukämien	36 %	40 %	38 %

Prävalenz der CLL

Die 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien in Deutschland für das Jahr 2012 beläuft sich auf insgesamt 39.100 (22.700 Männer, 16.400 Frauen) (Tabelle 3-8).

Basierend auf den prozentualen Anteilen der CLL an allen Formen der Leukämie, (Tabelle 3-9), beläuft sich die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz für CLL in Deutschland auf insgesamt 14.984, davon 9.080 Männer und 5.904 Frauen (vgl. Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland in 2012 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz Leukämien	22.700	16.400	39.100
5-Jahres-Prävalenz CLL	9.080	5.904	14.984

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

Für die Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung werden die in Tabelle 3-11 dargestellten 5-Jahres-Prävalenzen sowie die in Tabelle 3-10 dargelegten Inzidenzen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Durch den steigenden Anteil der Älteren in der deutschen Gesellschaft wird davon ausgegangen, dass die absolute Anzahl der Patienten mit CLL schon aufgrund des demografischen Wandels über die nächsten Jahre zunehmen wird, da der Hauptanteil (> 70 %) der Patienten mit CLL älter als 65 Jahre ist (vgl. Tabelle 3-12). Der Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz über die nächsten fünf Jahre liegt die konservative Annahme einer Steigerungsrate von 1 % p. a. zugrunde.

Unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes ergeben sich damit die nachfolgend in Tabelle 3-12 aufgeführten Veränderungen [57].

Tabelle 3-12: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre

Jahr	Bevölkerungsstand	Inzidenz	5-Jahres Prävalenz
2016	81.579.000	5.244	14.984
2017	81.757.000	5.308	15.167
2018	81.879.000	5.369	15.341
2019	81.945.000	5.427	15.507
2020	81.953.000	5.482	16.139
Quelle: [57]			

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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](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 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	3.273 <sup>a</sup>	2.842
a: Die Zielpopulation umfasst nur die von der vorliegenden Nutzenbewertung umfassten Patientenpopulationen 1-3 und enthält somit nicht die bereits bewertete del17p-Population		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Das diesem Dossier zugrunde liegende Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten in der Erstlinientherapie der CLL. Da die oben angeführten Prävalenzzahlen des RKI auch Patienten in späteren Therapielinien erfassen und die Datenlage zur Herleitung der Patientenzahlen unsicher ist, zieht Janssen-Cilag zur Berechnung der Anzahl der Patienten im relevanten Anwendungsgebiet Angaben aus bereits abgeschlossenen Verfahren in der Indikation CLL heran [58-60].

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Obinutuzumab wurde die Anzahl an Patienten, die für eine Erstlinientherapie der CLL in Frage kommen, auf 3.561 Patienten festgesetzt. Diese Zahl wurde in der Nutzenbewertung durch das IQWiG zum Wirkstoff Idelalisib ebenfalls aufgegriffen und als valide Größenordnung eingeschätzt. Da es sich hierbei um jegliche für eine Erstlinientherapie in Frage kommende Patienten handelt, entspricht diese Zahl der Zielpopulation (Gesamtbevölkerung) [59, 60]. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung in Höhe von 86,79 % resultiert für die gesamte Patientenpopulation in Erstlinientherapie eine Populationsgröße in Höhe von 3.091 GKV-Patienten.

Basierend auf den bisherigen Beschlüssen zu Ibrutinib und Idelalisib wurde die Anzahl an GKV-Patienten mit del17p in Erstlinie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, auf 250 (200 – 300) Patienten festgesetzt.

Da die del17p Population bereits bewertet worden ist bzw. derzeit einem erneuten Bewertungsprozess unterzogen wird (vgl. Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141 und 2016-02-01-D-212), ist diese Patientenpopulation für die vorliegende Bewertung nicht relevant und muss daher von der Gesamtzahl an CLL-Patienten in Erstlinie abgezogen werden.

### ***Teilpopulationen für CLL-Patienten in Erstlinientherapie***

Entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT werden von Patienten in Erstlinientherapie die folgenden Teilpopulationen umfasst:

Tabelle 3-14: Teilpopulationen in der Erstlinientherapie

<b>Teilpopulation</b>	<b>Charakteristika der Population</b>
Teilpopulation 1	Patienten, die für FCR in Frage kommen
Teilpopulation 2	Patienten, die nicht für FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind
Teilpopulation 3	Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen
Teilpopulation del17p <sup>a</sup>	Patienten mit del17p, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen
a: Nutzbewertung und Quantifizierung der Zielpopulation durch G-BA bereits vorgenommen [58]	

Im Rahmen der Obinutuzumab Bewertung wurde für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind, eine Spanne von 818 – 1477 angesetzt [60]. Mit dieser werden laut o.a. Charakterisierung die Teilpopulation 2 und 3 abgedeckt. Die Breite der Spanne resultiert aus Unsicherheit der Datenlage.

### ***Zuordnung zu den einzelnen Teilpopulationen***

Ob ein Patient zur Teilpopulation 1, 2 oder 3 gezählt werden kann, hängt von dessen Therapietauglichkeit für eine Chemo-Immuntherapie ab. Dabei müssen allgemein der physische Zustand, Alter, Komorbiditäten, aber auch prognostische Faktoren, wie beispielsweise chromosomale Veränderungen, berücksichtigt werden.

Eine Abschätzung der Größenordnung der Teilpopulationen 1-3 lässt sich auf Basis der Publikation von Zoellner et al. vornehmen, in welcher CLL-Patienten entsprechend ihres Fitnessstatus klassifiziert und anteilmäßig ausgewiesen werden (Tabelle 3-15) [61].

Bei der herangezogenen Publikation handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Krankenakten von CLL-Patienten, die sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich therapiert worden sind. Die Auswertung wurde im Jahr 2011 deutschlandweit durchgeführt und mit vormals erhobenen Auswertungsergebnissen aus den Jahren 2006 – 2009 abgeglichen. Insgesamt wurden 417 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Den Krankenakten wurden die vom Arzt dokumentierten Angaben zur Behandlung (Beginn, Wechsel oder Beendigung der Therapie), die Baseline-Charakteristika der Patienten (Demographie, medizinische Vorgeschichte inklusive Komorbiditäten, und CLL-Stadium bei initialer Diagnosestellung) sowie klinische Parameter entnommen. In Abhängigkeit der erfassten Komorbiditäten (Binet stage) und des Fitnessstatus (ECOG status) wurde eine Zuteilung der Patienten in die Teilpopulationen go-go / slow-go / no-go vorgenommen.

Laut Zoellner lassen sich 58 % der Erstlinienpatienten der Gruppe der „go-go“ Patienten zuordnen. In Anbetracht der Tatsache, dass knapp die Hälfte aller „go-go“ Patienten über 65 Jahre alt ist, für die laut Leitlinie der DGHO keine alleinige Therapieempfehlung mit FCR gegeben und auch kein Überlebensvorteil gegenüber BR gezeigt worden ist (CLL10 Studie), können „go-go“ Patienten nicht automatisch mit Teilpopulation 1 gleichgesetzt werden. Der Anteil von 58 % der „go-go“ Patienten an der Erstlinienpopulation ist somit maximal als Obergrenze für Patienten, die für FCR geeignet sind, zu verstehen.

Tabelle 3-15: Fitnessstatus und Anteil nach Teilpopulationen

Population	Charakterisierung	Fitnessstatus	Anteil an gesamter Erstlinien-Population (%)
Teilpopulation 1	Patienten, die für FCR in Frage kommen	go-go	58
Teilpopulation 2	Patienten, die nicht für FCR, aber eine andere Chemoimmuntherapie geeignet sind	slow-go	26
Teilpopulation 3	Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie in Frage kommen	no-go	7
Keine Zuordnung	-	unklar	9
Quelle: [61]			

Werden die prozentualen Werte der einzelnen Teilpopulationen auf die gesamte CLL-Population zur Erstlinienbehandlung angewandt, ergeben sich die in Tabelle 3-16 dargestellten Größenordnungen zur Ableitung der Zielpopulation. Die von Zoellner ausgewiesenen 9 % für den Anteil an Patienten mit nicht bekanntem Fitnessstatus (vgl. Tabelle 3-15) werden gewichtet auf alle drei Teilpopulationen verteilt.



Tabelle 3-16: Ableitung der Zielpopulation auf Basis der in der Obinutuzumab Nutzenbewertung dargelegten Patientenzahlen

	<b>Zielpopulation</b> (Gesamtbevölkerung)	<b>GKV-Population</b> (86,79 % der Gesamtbevölkerung)
<b>Patienten in Erstlinientherapie</b>	3.561	3.091
<b>Abzug del17p Population</b>	288	250
<b>Patienten in Erstlinie ohne del 17 p</b>	<b>3.273</b>	<b>2.842</b>
<b>Teilpopulation 1 (go-go)</b> Erstlinien-CLL-Patienten behandelt mit Fludarabin (63,7%)*		
	2.086	1.811
<b>Teilpopulation 2 (slow-go)</b> Erstlinien-CLL-Patienten, die für eine FCR Therapie ungeeignet, für eine andere Chemoimmuntherapie jedoch geeignet sind (28,6 %)*		
	935	812
<b>Teilpopulation 3 (no-go)</b> Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind (7,7 %)*		
	252	219
*Herleitung: Anteil für Teilpopulation + gewichtet verteilte 9 % go-go: 58%+5,7% = 63,7% slow-go: 26%+2,6% = 28,6 % no-go: 7%+0,7% = 7,7 %		

Zusammengefasst ergibt sich für die vorliegend zu bewertende Patientenpopulation die folgende Zielpopulation, welche in Tabelle 3-17 dargestellt ist.

Tabelle 3-17: Überblick Zielpopulation für Teil- und Gesamtpopulation der der Bewertung zugrunde liegenden Patientenpopulation

	<b>Anzahl Patienten (Mittelwert)</b>	<b>Untere Grenze</b>
Teilpopulation 1	2.086	1.811
Teilpopulation 2	935	812
Teilpopulation 3	252	219
<b>Gesamt</b>	<b>3.273</b>	<b>2.842</b>

Die hier ermittelte Patientenzahl von 1.031 Patienten für die Teilpopulationen 2 und 3 liegt innerhalb der bereits vom G-BA festgelegten Spanne von 818 - 1.477 Patienten. Die hier abgeleitete Größenordnung für Teilpopulation 1 ist hingegen als Überschätzung für die Teilpopulation 1 anzusehen, da ein Großteil der als „go-go“ klassifizierten Patienten aufgrund des Alters nicht für FCR geeignet ist und somit der Teilpopulation 2 zuzuordnen ist. Damit ist davon auszugehen, dass die Teilpopulation 2 in der hier durchgeführten Analyse eher unterschätzt ist, so dass der tatsächliche Anteil der Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, eher im oberen Bereich der Spanne von 818 – 1.477 Patienten liegt.

Entsprechend der in Tabelle 3-17 dargestellten Größenordnungen ergibt sich durch Addition der Teilpopulationen 1 - 3 die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet, die 3.273 Patienten umfasst. Als GKV-Population ergibt sich unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-18 angegebene Größenordnung für den Anteil GKV-Versicherter 2.842.

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015

	<b>2015</b>
Gesamtbevölkerung in Deutschland	81.292.400
GKV-Versicherte insgesamt	70.701.754
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	86,79
Quelle: [57, 62]	

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Teilpopulation 1: Kein Beleg  Teilpopulation 2: beträchtlich  Teilpopulation 3: beträchtlich	Teilpopulation 1: 1.811  Teilpopulation 2: 812  Teilpopulation 3: 219  Gesamt: 2.842

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

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

Bei der Zielpopulation von Ibrutinib handelt es sich um erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

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

Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanken wurden im Titel- und Abstractscreening auf ihre Relevanz hin überprüft. Alle Abstracts, die nicht als geeignet erschienen, wurden im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie der CLL in Deutschland gesichtet. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der CLL bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Daten des Gesundheitswesens 2015“ des Bundesministeriums für Gesundheit konsultiert [62]. Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen [57].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Shanshal M. & Haddad R. Y. 2012. Chronic lymphocytic leukemia. Dis Mon 58(4): 153-167.
2. Zenz T., Mertens D., Kupperts R., Dohner H. & Stilgenbauer S. 2010. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews. Cancer 10(1): 37-50.
3. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., Hillmen P., Keating M. J., Montserrat E., Rai K. R., Kipps T. J. & International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 111(12): 5446-5456.
4. Muller-Hermelink N., Braumuller H., Pichler B., Wieder T., Mailhammer R., Schaak K., Ghoreschi K., Yazdi A., Haubner R., Sander C. A., Mocikat R., Schwaiger M., Forster I., Huss R., Weber W. A., Kneilling M. & Rocken M. 2008. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis. Cancer Cell 13(6): 507-518.
5. Rawstron A. C. & Hillmen P. 2010. Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis. Best Pract Res Clin Haematol 23(1): 61-69.

6. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L., Pileri S., Stein H. & Jaffe E. S. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117(19): 5019-5032.
7. Harris N. L., Jaffe E. S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H. K., Vardiman J., Lister T. A. & Bloomfield C. D. 1999. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 10(12): 1419-1432.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-032.
9. Gaidano G., Foa R. & Dalla-Favera R. 2012. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest* 122(10): 3432-3438.
10. Cuneo A., Cavazzini F., Ciccone M., Dabusti M., Cibien F., Daghia G., Sofritti O., Viglione G. M. & Rigolin G. M. 2009. Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports* 3(3): 86-90.
11. Oscier D., Dearden C., Eren E., Fegan C., Follows G., Hillmen P., Illidge T., Matutes E., Milligan D. W., Pettitt A., Schuh A. & Wimperis J. 2012. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 159(5): 541-564.
12. Liso V. & Rizzi R. 2009. The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports* 3(3): 93-96.
13. Eichhorst B., Dreyling M., Robak T., Montserrat E. & Hallek M. 2011. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22 Suppl 6: vi50-54.
14. Zelenetz A. D., Gordon L. I., Wierda W. G., Abramson J. S., Advani R. H., Andreadis C. B., Bartlett N., Byrd J. C., Czuczman M. S., Fayad L. E., Fisher R. I., Glenn M. J., Harris N. L., Hoppe R. T., Horwitz S. M., Kelsey C. R., Kim Y. H., Krivacic S., LaCasce A. S., Nademanee A., Porcu P., Press O., Rabinovitch R., Reddy N., Reid E., Saad A. A., Sokol L., Swinnen L. J., Tsien C., Vose J. M., Yahalom J., Zafar N., Dwyer M. & Sundar H. 2014. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 12(9): 1282-1303.
15. Dronca R. S., Jevremovic D., Hanson C. A., Rabe K. G., Shanafelt T. D., Morice W. G., Call T. G., Kay N. E., Collins C. S., Schwager S. M., Slager S. L. & Zent C. S. 2010. CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity. *Cytometry B Clin Cytom* 78 Suppl 1: S35-41.
16. Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Krober A., Bullinger L., Dohner K., Bentz M. & Lichter P. 2000. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343(26): 1910-1916.
17. Schnaiter A. & Stilgenbauer S. 2013. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 27(2): 289-301.

18. Landau D. A., Carter S. L., Stojanov P., McKenna A., Stevenson K., Lawrence M. S., Sougnez C., Stewart C., Sivachenko A., Wang L., Wan Y., Zhang W., Shukla S. A., Vartanov A., Fernandes S. M., Saksena G., Cibulskis K., Tesar B., Gabriel S., Hacohen N., Meyerson M., Lander E. S., Neuberg D., Brown J. R., Getz G. & Wu C. J. 2013. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 152(4): 714-726.
19. Rosenwald A., Chuang E. Y., Davis R. E., Wiestner A., Alizadeh A. A., Arthur D. C., Mitchell J. B., Marti G. E., Fowler D. H., Wilson W. H. & Staudt L. M. 2004. Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response. *Blood* 104(5): 1428-1434.
20. Yee K. W. & O'Brien S. M. 2006. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 81(8): 1105-1129.
21. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguët H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M. T., Monconduit M., Belabbes S. & Gremy F. 1981. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48(1): 198-206.
22. Binet J. L., Leparrier M., Dighiero G., Charron D., D'Athis P., Vaugier G., Beral H. M., Natali J. C., Raphael M., Nizet B. & Follezu J. Y. 1977. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 40(2): 855-864.
23. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P., Chanana A. D., Levy R. N. & Pasternack B. S. 1975. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46(2): 219-234.
24. Brenner H., Gondos A. & Pulte D. 2008. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 111(10): 4916-4921.
25. Pflug N., Bahlo J., Shanafelt T. D., Eichhorst B. F., Bergmann M. A., Elter T., Bauer K., Malchau G., Rabe K. G., Stilgenbauer S., Dohner H., Jager U., Eckart M. J., Hopfinger G., Busch R., Fink A. M., Wendtner C. M., Fischer K., Kay N. E. & Hallek M. 2014. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 124(1): 49-62.
26. Zenz T., Gribben J. G., Hallek M., Dohner H., Keating M. J. & Stilgenbauer S. 2012. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* 119(18): 4101-4107.
27. Hillmen P. 2011. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 104-109.
28. Maddocks K. J. & Lin T. S. 2009. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2: 29.
29. Stilgenbauer S. & Zenz T. 2010. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 481-488.

30. Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S., Sellars B., Valetto A., Allen S. L., Schulman P., Vinciguerra V. P., Rai K., Rassenti L. Z., Kipps T. J., Dighiero G., Schroeder H. W., Jr., Ferrarini M. & Chiorazzi N. 1998. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest* 102(8): 1515-1525.
31. Rodriguez-Vicente A. E., Diaz M. G. & Hernandez-Rivas J. M. 2013. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet* 206(3): 49-62.
32. Deaglio S., Vaisitti T., Aydin S., Bergui L., D'Arena G., Bonello L., Omede P., Scatolini M., Jaksic O., Chiorino G., Efremov D. & Malavasi F. 2007. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential. *Blood* 110(12): 4012-4021.
33. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A., Arcaini L., Campo E., Hermine O., Kluin-Nelemans J. C., Ladetto M., Le Gouill S., Iannitto E., Pileri S., Rodriguez J., Schmitz N., Wotherspoon A., Zinzani P. & Zucca E. 2013. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 24(4): 857-877.
34. Foa R., Del Giudice I., Guarini A., Rossi D. & Gaidano G. 2013. Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 98(5): 675-685.
35. Wang L., Lawrence M. S., Wan Y., Stojanov P., Sougnez C., Stevenson K., Werner L., Sivachenko A., DeLuca D. S., Zhang L., Zhang W., Vartanov A. R., Fernandes S. M., Goldstein N. R., Folco E. G., Cibulskis K., Tesar B., Sievers Q. L., Shefler E., Gabriel S., Hacohen N., Reed R., Meyerson M., Golub T. R., Lander E. S., Neuberger D., Brown J. R., Getz G. & Wu C. J. 2011. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 365(26): 2497-2506.
36. Oscier D., Wade R., Davis Z., Morilla A., Best G., Richards S., Else M., Matutes E., Catovsky D. & Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group U. K. National Cancer Research Institute. 2010. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 95(10): 1705-1712.
37. Rassenti L. Z., Huynh L., Toy T. L., Chen L., Keating M. J., Gribben J. G., Neuberger D. S., Flinn I. W., Rai K. R., Byrd J. C., Kay N. E., Greaves A., Weiss A. & Kipps T. J. 2004. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 351(9): 893-901.
38. Rassenti L. Z., Jain S., Keating M. J., Wierda W. G., Grever M. R., Byrd J. C., Kay N. E., Brown J. R., Gribben J. G., Neuberger D. S., He F., Greaves A. W., Rai K. R. & Kipps T. J. 2008. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 112(5): 1923-1930.

39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie-Leitlinie.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>
40. Hallek M. 2015. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 90(5): 446-460.
41. Eichhorst B., Goede V. & Hallek M. 2009. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 50(2): 171-178.
42. Cramer P., Langerbeins P., Eichhorst B. & Hallek M. 2015. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol* 96(1): 9-18.
43. Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C. M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M. S., Illmer T., Opat S., Owen C. J., Samoylova O., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Dohner H., Langerak A. W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M. & Hallek M. 2014. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370(12): 1101-1110.
44. Hillmen Peter, Robak Tadeusz, Janssens Ann, Babu K. Govind, Kloczko Janusz, Grosicki Sebastian, Doubek Michael, Panagiotidis Panagiotis, Kimby Eva, Schuh Anna, Pettitt Andrew R., Boyd Thomas, Montillo Marco, Gupta Ira V., Wright Oliver, Dixon Iestyn, Carey Jodi L., Chang Chai-Ni, Lisby Steen, McKeown Astrid & Offner Fritz. 2015. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet* 385(9980): 1873-1883.
45. Hallek M. 2013. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 88(9): 803-816.
46. Goede V., Fischer K., Engelke A., Schlag R., Lepretre S., Montero L. F., Montillo M., Fegan C., Asikanius E., Humphrey K., Fingerle-Rowson G. & Hallek M. 2015. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 29(7): 1602-1604.
47. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C. & Committee Esmo Guidelines. 2015. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5: v78-84.
48. Wadhwa P. D. & Morrison V. A. 2006. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 33(2): 240-249.
49. Shanafelt T. 2013. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 158-167.



50. Fischer K., Bahlo J., Fink A. M., Goede V., Herling C. D., Cramer P., Langerbeins P., von Tresckow J., Engelke A., Maurer C., Kovacs G., Herling M., Tausch E., Kreuzer K. A., Eichhorst B., Bottcher S., Seymour J. F., Ghia P., Marlton P., Kneba M., Wendtner C. M., Dohner H., Stilgenbauer S. & Hallek M. 2016. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127(2): 208-215.
51. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Koppler H., Kiehl M., Sokler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Kochling G., Ploger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Dohner H., Kneba M., Wendtner C. M., Klapper W., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Bottcher S., Hallek M., international group of investigators & German C. L. L. Study Group. 2016. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.*
52. Fischer K., Cramer P., Busch R., Bottcher S., Bahlo J., Schubert J., Pfluger K. H., Schott S., Goede V., Isfort S., von Tresckow J., Fink A. M., Buhler A., Winkler D., Kreuzer K. A., Staib P., Ritgen M., Kneba M., Dohner H., Eichhorst B. F., Hallek M., Stilgenbauer S. & Wendtner C. M. 2012. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 30(26): 3209-3216.
53. Knauf W. U., Lissitchkov T., Aldaoud A., Liberati A. M., Loscertales J., Herbrecht R., Juliusson G., Postner G., Gercheva L., Goranov S., Becker M., Fricke H. J., Huguet F., Del Giudice I., Klein P., Merkle K. & Montillo M. 2012. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 159(1): 67-77.
54. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., Robak T., Owen C., Ghia P., Bairey O., Hillmen P., Bartlett N. L., Li J., Simpson D., Grosicki S., Devereux S., McCarthy H., Coutre S., Quach H., Gaidano G., Maslyak Z., Stevens D. A., Janssens A., Offner F., Mayer J., O'Dwyer M., Hellmann A., Schuh A., Siddiqi T., Polliack A., Tam C. S., Suri D., Cheng M., Clow F., Styles L., James D. F. & Kipps T. J. 2015. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 373(25): 2425-2437.
55. Tedeschi A., Barr P. M., Robak T. & al. et. 2015. Results from the International, Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years and Older with Treatment-Naive CLL/SLL (RESONATE-2 ). American Society of Hematology, 57th Annual Meeting & Exposition. Orlando, Florida, USA. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79800.html>
56. Robert Koch-Institut. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile)

57. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. 2015. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3C3FC6EE106F5BB8385378CB3EFD4269.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=starten](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3C3FC6EE106F5BB8385378CB3EFD4269.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=starten)
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ibrutinib.
59. Roche Registration Limited. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Obinutuzumab, Modul 3 A.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab.
61. Zoellner A. K., Hohler T., Fries S., Bohme A., Kiewe P., Kellermann L. & Dreyling M. 2016. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol* 95(6): 853-861.
62. Bundesministerium für Gesundheit 2015. Daten des Gesundheitswesens. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/151104\\_BMG\\_DdGW\\_A4.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/151104_BMG_DdGW_A4.pdf)

### 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 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-29 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [2]	Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	kontinuierlich	365 Behandlungstage	365 Behandlungstage; Gabe einmal täglich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab [3-5]	Patienten die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fludarabin: 3</li> <li>• Cyclophosphamid: 3</li> <li>• Rituximab: 1</li> </ul>
Rituximab + Chlorambucil [4, 6]	Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorambucil: 2</li> <li>- Rituximab: 1</li> </ul>
Bendamustin + Rituximab [4, 7]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin: 2</li> <li>- Rituximab: 1</li> </ul>
Ofatumumab + Chlorambucil [6, 8]		In Zyklen	12 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ofatumumab Zyklus 1: 2; Zyklus 2-12: 1</li> <li>- Chlorambucil: 7</li> </ul>
Obinutuzumab + Chlorambucil [6, 9]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obinutuzumab Zyklus 1: 4; Zyklus 2-6: 1</li> <li>- Chlorambucil: 2</li> </ul>
Bendamustin + Ofatumumab [7, 8]		In Zyklen	12 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin: 2</li> <li>- Ofatumumab Zyklus 1: 2; Zyklus 2-12: 1</li> </ul>
BSC	Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die	Nach Bedarf/patientenindividuell unterschiedlich	1-365	1-365

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)
	keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-20 werden der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib sowie die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die hinterlegten Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe sowie, wenn sich aus der Fachinformation die Therapie nicht ableiten lässt, auf Angaben aus einschlägigen Studien und Leitlinien.

Bei kontinuierlicher Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden als Behandlungsanzahl bzw. -dauer pro Patient und Jahr 365 Tage angesetzt.

Bei den Therapieoptionen mit Zyklusapplikation wird zur Ermittlung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr auf die Angaben in den Fachinformationen verwiesen. Zur Ermittlung der jährlichen Behandlungstage pro Therapie wird die Anzahl der Infusionstage pro Behandlungszyklus zugrunde gelegt.

Die Kalkulation der Kosten wird standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien durchgeführt, im Falle von einer in der Fachinformation genannten maximalen Anzahl an Infusionen wird diese verwendet.

### **Behandlungsmodus Ibrutinib**

Ibrutinib wird im Rahmen der Dauertherapie täglich oral in einer Menge von 420 mg gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe Ibrutinib 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt [2].

**Behandlungsmodus FCR**

Die Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Dabei wird Rituximab an Tag 0<sup>1</sup> des 1. Zyklus mit 375 mg/m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche), ab dem 2. Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Fludarabin wird in der Dossierung 25 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid mit 250 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils an Tag 1 bis 3 eines jeden Zyklus intravenös verabreicht. Folglich wird Rituximab an einem Tag, Fludarabin und Cyclophosphamid an drei Tagen pro Zyklus gegeben [3-5, 10].

**Behandlungsmodus Chlorambucil-Rituximab**

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Rituximab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Im ersten Zyklus wird Rituximab an Tag 0<sup>1</sup> in einer Dossierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF, in den nachfolgenden fünf Zyklen in einer Dosierung von jeweils 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 appliziert. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, und jeweils mit einer Dosis von 0,5 mg/kg p. o. gegeben. Folglich wird Rituximab an einem und Chlorambucil an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht [4, 6, 11].

**Behandlungsmodus Bendamustin-Rituximab**

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Im ersten Zyklus wird Rituximab an Tag 0<sup>1</sup> in einer Dossierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF, in den nachfolgenden fünf Zyklen in einer Dosierung von jeweils 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 appliziert. Bendamustin wird in allen Zyklen an Tag 1 und 2 verabreicht; jeweils in einer Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> KOF. Folglich wird Rituximab an einem und Bendamustin an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht [4, 7, 12].

**Behandlungsmodus Ofatumumab-Chlorambucil**

Die Kombinationstherapie aus Ofatumumab und Chlorambucil wird über bis zu zwölf Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Dabei wird Chlorambucil jeweils an den Tagen 1 bis 7 mit einer Dosierung von 10 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Ofatumumab wird im ersten Zyklus mit 300 mg an Tag 1 und 1.000 mg an Tag 8 verabreicht; in den folgenden Zyklen mit jeweils 1.000 mg an Tag 1. Folglich wird Chlorambucil an sieben Tagen pro Zyklus gegeben und Ofatumumab im ersten Zyklus an zwei Tagen und in den folgenden Zyklen an einem Tag [6, 8, 13].

---

<sup>1</sup> Als Tag 0 ist der Tag definiert, der einem Behandlungszyklus vorausgeht.

### **Behandlungsmodus Obinutuzumab-Chlorambucil**

Die Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Chlorambucil wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Dabei wird Chlorambucil jeweils an Tag 1 und 15 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg verabreicht. Obinutuzumab wird im ersten Zyklus wie folgt dosiert: 100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2, 1.000 mg an Tag 8 und 15. In den Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 1.000 mg an Tag 1 verabreicht. Folglich wird Obinutuzumab im ersten Zyklus an vier Tagen, sowie in den folgenden Zyklen an einem Tag gegeben. Chlorambucil wird an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht [6, 9, 14].

### **Behandlungsmodus Bendamustin-Ofatumumab**

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Ofatumumab wird über maximal zwölf Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Dabei wird Ofatumumab im ersten Zyklus mit 300 mg an Tag 1 und 1.000 mg an Tag 8 verabreicht; in den folgenden elf Zyklen mit jeweils 1.000 mg an Tag 1. Bendamustin wird an über sechs Zyklen an Tag 1 und 2 verabreicht; jeweils in einer Dosis von 90 mg/m<sup>2</sup> KOF. Folglich wird Bendamustin an zwei Tagen in sechs Zyklen gegeben und Ofatumumab im ersten Zyklus an zwei Tagen und in den folgenden elf Zyklen an einem Tag [7, 8, 12].

### **BSC**

Als BSC ist diejenige Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserungen der Lebensqualität gewährleistet [1]. BSC stellt keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell gestaltet, wodurch eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten erschwert wird. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der G-BA haben in Nutzenbewertungsverfahren zu Onkologika, z.B. Idelalisib oder Enzalutamid, für diese zVT keine konkreten Jahrestherapiekosten ermittelt, sondern diese als patientenindividuell ausgewiesen [15, 16].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ibrutinib (IMBRUVICA®) [2]	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie	kontinuierlich	365 Einmal täglich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab [3-5]	Patienten, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	In 6 Zyklen	19 Zyklus 1: Tag 0 (Rituximab) Zyklus 1: Tag 1 (Fludarabin, Cyclophosphamid) Zyklus 2-6: Tag 1 (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid) Zyklus 1-6: Tag 2 & 3 (Fludarabin, Cyclophosphamid)
Rituximab + Chlorambucil [4, 6]	Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	In 6 Zyklen	13 Zyklus 1: Tag 0 (Rituximab) Zyklus 1: Tag 1 (Chlorambucil) Zyklus 2-6: Tag 1 (Rituximab & Chlorambucil) Zyklus 1-6: Tag 15 (Chlorambucil)
Bendamustin + Rituximab [4, 7]		In 6 Zyklen	13 Zyklus 1: Tag 0 (Rituximab) Zyklus 1: Tag 1 (Bendamustin) Zyklus 2-6: Tag 1 (Bendamustin & Rituximab) Zyklus 1-6: Tag 2 (Bendamustin)
Ofatumumab + Chlorambucil [6, 8]		In 12 Zyklen	85 Zyklus 1-12: Tag 1 (Ofatumumab & Chlorambucil) Zyklus 1: Tag 8



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
			(Ofatumumab) Zyklus 1-12: Tag 2-7 (Chlorambucil)
Obinutuzumab + Chlorambucil [6, 9]		In 6 Zyklen	14 Zyklus 1-6: Tag 1 (Obinutuzumab & Chlorambucil) Zyklus 1-6: Tag 15 (Chlorambucil) Zyklus 1: Tag 2, 8 & 15 (Obinutuzumab)
Bendamustin + Ofatumumab [7, 8]		In 12 Zyklen	19 Zyklus 1-6: Tag 1 (Bendamustin & Ofatumumab) Zyklus 1-6: Tag 2 (Bendamustin) Zyklus 6-12: Tag 1 (Ofatumumab) Zyklus 1: Tag 8 (Ofatumumab)
BSC	Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	1-365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Ibrutinib wird kontinuierlich gegeben. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr.

FCR wird in Zyklen gegeben. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 19 Behandlungstage (Zyklus 1: Tag 0 Rituximab; Zyklus 1: Tag 1 Fludarabin, Cyclophosphamid; Zyklus 2-6: Tag 1 Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid; Zyklus 1-6: Tag 2 & 3 Fludarabin, Cyclophosphamid).

Rituximab-Chlorambucil wird in Zyklen gegeben. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 13 Behandlungstage (Zyklus 1: Tag 0 Rituximab; Zyklus 1: Tag 1 Chlorambucil; Zyklus 2-6: Tag 1 Rituximab & Chlorambucil; Zyklus 1-6: Tag 15 Chlorambucil).

Bendamustin-Rituximab wird in Zyklen gegeben. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 13 Behandlungstage (Zyklus 1: Tag 0 Rituximab; Zyklus 1: Tag 1 Bendamustin; Zyklus 2-6: Tag 1 Rituximab & Bendamustin; Zyklus 1-6: Tag 2 Bendamustin).

Ofatumumab-Chlorambucil wird in Zyklen gegeben. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 85 Behandlungstage (Zyklus 1-12: Tag 1 Ofatumumab & Chlorambucil; Zyklus 1: Tag 8 Ofatumumab; Zyklus 1-12: Tag 2-7 Chlorambucil).

Obinutuzumab-Chlorambucil wird in Zyklen gegeben. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 14 Behandlungstage (Zyklus 1-6: Tag 1 Obinutuzumab & Chlorambucil; Zyklus 1-6: Tag 15 Chlorambucil; Zyklus 1: Tag 2, 8 & 15 Obinutuzumab).

Bendamustin-Ofatumumab wird in Zyklen gegeben. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 19 Behandlungstage (Zyklus 1-6: Tag 1 Bendamustin & Ofatumumab; Zyklus 1-6: Tag 2 Bendamustin; Zyklus 6-12: Tag 1 Ofatumumab; Zyklus 1: Tag 8 Ofatumumab).

BSC ist patientenindividuell unterschiedlich und kann von 1-365 Behandlungstagen pro Jahr reichen.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer	365	420 mg (3 Kapseln x 140 mg)	<b>153.300 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 420 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Leukämie			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Patienten, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6	Rituximab Zyklus 1: 708,75 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF) Zyklus 2-6: 945mg (500 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Rituximab:</b> <b>5.433,75 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 14,89 mg
		18	Cyclophosphamid 472,5 mg (250 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Cyclophosphamid:</b> <b>8.505 mg/ Jahr/ Patient</b> → 365 DDD à 23,30 mg
		18	Fludarabin 47,25 mg (25 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Fludarabin:</b> <b>850,5 mg/ Jahr/ Patient</b> → 365 DDD à 2,33 mg
Rituximab + Chlorambucil	Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	6	Rituximab Zyklus 1: 708,75 mg (375mg/m <sup>2</sup> KOF) Zyklus 2-6: 945 mg (500 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Rituximab:</b> <b>5.433,75 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 14,89 mg
		12	Chlorambucil 38,15 mg (0,5 mg/kg)	<b>Chlorambucil:</b> <b>457,8 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 1,25mg
Bendamustin + Rituximab		12	Bendamustin 132,3 mg (70 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Bendamustin:</b> <b>1.587,6 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 4,35 mg
		6	Rituximab Zyklus 1: 708,75 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF) Zyklus 2-6: 945mg (500mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Rituximab:</b> <b>5.433,75 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 14,89 mg
Ofatumumab + Chlorambucil		13	Ofatumumab Zyklus 1: 1.300 mg (300 mg Tag 1, 1.000 mg Tag 8)	<b>Ofatumumab:</b> <b>12.300 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 33,70 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Zyklus 2-12: 1.000 mg (1.000 mg)	
		84	Chlorambucil 18,9 mg (10 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Chlorambucil: 1.587,6 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 4,35 mg
Obinutuzumab + Chlorambucil		9	Obinutuzumab Zyklus 1: 3.000 mg (100 mg Tag 1, 900 mg Tag 2, 1.000 mg Tag 8, 1.000 mg Tag 15) Zyklus 2-6: 1.000 mg	<b>Obinutuzumab: 8.000 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 21,92 mg
		12	Chlorambucil 38,15 mg (0,5 mg/kg)	<b>Chlorambucil: 457,8 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 1,25 mg
Bendamustin + Ofatumumab		12	Bendamustin 170,1 g (90 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Bendamustin: 2.041,2 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 5,59 mg
		13	Ofatumumab Zyklus 1: 1.300 mg (300 mg Tag 1, 1.000 mg Tag 8) Zyklus 2-12: 1.000 mg (1.000 mg)	<b>Ofatumumab: 12.300 mg/ Jahr/ Patient</b> → 365 DDD à 33,70 mg
BSC	Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist und die keine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation aufweisen	1-365	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich	Nach Bedarf/ patientenindividuell unterschiedlich
Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch bezieht sich auf einen Standardpatienten, der vom Statistischen Bundesamt mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 76,3 kg ausgewiesen wird [17]. Somit ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,89 m <sup>2</sup> .				

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

Die oben aufgeführten Therapieschemata und Dosierungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe bzw. der aktuellen DGHO Leitlinie zur CLL Behandlung entnommen [2-4, 6-9, 12].

### **Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs**

Die Weltgesundheitsorganisation hat keine DDD für Ibrutinib (ATC-Code L01XE27) festgelegt [18]. Die vom WiDo veröffentlichte DDD liegt über der für die Therapie von CLL laut Fachinformation empfohlenen täglichen Dosis [19]. Daher wird im Folgenden mit der laut der Fachinformationen von Ibrutinib empfohlenen Menge von 420 mg für die CLL gerechnet [2].

Da für die Wirkstoffe in Kombinationstherapien keine DDD verfügbar oder den empfohlenen Dosierungen entsprechend sind, werden die Dosierungen gemäß den empfohlenen Dosierungen innerhalb der Therapieschemata berechnet.

Für Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen deren Dosierung auf Basis der Körperoberfläche (KOF) vorgenommen wird, wurde die durchschnittliche KOF auf Basis der Du Bois Formel kalkuliert [20].

Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch bezieht sich auf einen Standardpatienten, der vom Mikrozensus 2013 mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 76,3 kg ausgewiesen wird [17]. Die Körperfläche wird unter Verwendung der Du-Bois-Formel wie folgt kalkuliert:

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

Damit ergibt sich einen Standardkörperfläche von 1,89 m<sup>2</sup>. Unter Berücksichtigung dieser KOF wurden die Dosisberechnungen der zVT vorgenommen. Darüber hinaus wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, in dem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombination von Packungen auf Basis der benötigten mg zu Grund gelegt wurden. Dabei werden die jeweils wirtschaftlichsten Packungsgrößen gewählt.

Die folgenden Angaben beziehen sich ebenfalls auf die Quellen aus Abschnitt 3.3.1. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden diese daher im Folgenden nicht erneut aufgeführt. Für weitere Informationen wird auf den o. g. Abschnitt verwiesen.

### Angaben zum Verbrauch von Ibrutinib

Patienten mit CLL nehmen **Ibrutinib** kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 420 mg ein – dies entspricht drei Kapseln mit jeweils 140 mg Wirkstoff. Da es sich hier um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt somit der Jahresverbrauch bei 153.300 mg. Folglich benötigt ein Patient 1.095 Tabletten pro Jahr.

### Behandlungsmodus FCR

**Rituximab** ist laut Fachinformation in Kombination mit einer Chemotherapie für die Therapie nicht vorbehandelter CLL Patienten zugelassen. Die empfohlene Dosierung für diese Kombinationstherapien beträgt

- 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von
- 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.433,75 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 708,75 mg im ersten Zyklus sowie 5 x 945 mg in den darauffolgenden Zyklen. Vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen sind folglich 11 Packungen à 500 mg sowie 2 Packungen (2 x 100 mg) nötig.

**Fludarabin** wird mit 25 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1-3 verabreicht. Es ergibt sich ein Gesamtjahresverbrauch von 850,5 mg/Patient, da bei jedem der 18 Behandlungstage mit 25 mg/m<sup>2</sup> KOF (d. h. 47,25 mg) dosiert wird. Vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen sind folglich 18 Packungen à 2 x 25 mg nötig.

Das Zytostatikum **Cyclophosphamid** wird in jedem Zyklus mit 250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1-3 verabreicht. Daraus ergibt sich bei insgesamt 18 Behandlungstagen pro Jahr ein Bedarf von 8.505 mg/Jahr/Patient (d. h. 472,5 mg pro Gabe). Vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen sind folglich 3 Packungen à 6 x 500 mg nötig.

### Behandlungsmodus Chlorambucil-Rituximab

**Rituximab** ist laut Fachinformation in Kombination mit einer Chemotherapie für die Therapie nicht vorbehandelter CLL Patienten zugelassen. Die empfohlene Dosierung für diese Kombinationstherapien beträgt

- 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von
- 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus

über insgesamt sechs Zyklen.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.433,75 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 708,75 mg im ersten Zyklus sowie 5 x 945 mg in den darauffolgenden Zyklen. Vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen sind folglich 11 Packungen à 500 mg sowie 2 Packungen (2 x 100 mg) nötig.

**Chlorambucil** wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg p. o. verabreicht.

Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 457,8 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 38,15 mg pro Verabreichung zusammen. Somit werden pro Patient im Jahr 240 Tabletten benötigt.

### **Behandlungsmodus Bendamustin-Rituximab**

**Rituximab** ist laut Fachinformation in Kombination mit einer Chemotherapie für die Therapie nicht vorbehandelter CLL Patienten zugelassen. Die empfohlene Dosierung für diese Kombinationstherapien beträgt

- 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von
- 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus

über insgesamt sechs Zyklen.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.433,75 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 708,75 mg im ersten Zyklus sowie 5 x 945 mg in den darauffolgenden Zyklen. Vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen sind folglich 11 Packungen à 500 mg sowie 2 Packungen 2 x 100 mg nötig.

Gemäß DGHO Leitlinie ist **Bendamustin** in der CLL Erstlinientherapie mit 70 mg/m<sup>2</sup> KOF in Kombination mit Rituximab an Tag 1 und 2 der Therapie einzusetzen.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Bendamustin in Höhe von 1.587,6 mg. Dieser setzt sich aus sechs Zyklen, in denen jeweils 2 x 132,3 mg verabreicht werden, zusammen. Folglich werden vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen pro Jahr für einen Patienten 4 Packungen (20 x 25mg) benötigt.

### **Behandlungsmodus Ofatumumab-Chlorambucil**

**Ofatumumab** ist in der nicht vorbehandelten chronisch lymphatischen Leukämie in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin angezeigt. Das empfohlene Dosierungsschema für Ofatumumab beträgt

- 300 mg (Tag 1) und 1.000 mg (Tag 8) im ersten Zyklus, und
- jeweils 1.000 mg (Tag 1) in den darauffolgenden Zyklen.

Die maximale Therapiedauer beträgt 12 Zyklen (Dauer jeweils 28 Tage)

Somit ergibt sich ein realer Jahresdurchschnittsverbrauch von Ofatumumab in Höhe von 12.300 mg. Dieser setzt sich zusammen 300 mg + 1.000 mg im ersten Zyklus sowie 11 x 1.000 mg für die darauffolgenden Zyklen. Somit werden vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen 12 Packungen à 1.000 mg sowie 1 x (3 x 100 mg) benötigt.

**Chlorambucil** wird in allen Zyklen an Tagen 1 bis 7 in einer Dosis von 10 mg/m<sup>2</sup> p. o. verabreicht.

Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 1.587,6 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 18,9 mg pro Verabreichung zusammen. Damit ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 840 Tabletten.

### **Behandlungsmodus Obinutuzumab-Chlorambucil**

Obinutuzumab ist laut Fachinformation in Kombination mit Chlorambucil für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen. Dabei wird Obinutuzumab

- im ersten Zyklus mit 100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2 sowie 1.000 mg an Tag 8 und 15, und
- in den Folgezyklen mit jeweils 1.000 mg an Tag 1,

über eine Gesamtdauer von sechs Zyklen dosiert.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein realer Jahresdurchschnittsverbrauch von Obinutuzumab in Höhe von 8.000 mg. Dieser setzt sich aus 100 mg + 900 mg + 2 x 1.000 mg im ersten Zyklus sowie 5 x 1.000 mg in den Folgezyklen zusammen. In der Folge werden einem Patienten mit Blick auf die derzeit im Markt verfügbaren Packungen pro Jahr 8 Packungen à 1.000 mg verabreicht.



**Chlorambucil** wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg p. o. verabreicht.

Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 457,8 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 38,15 mg pro Verabreichung zusammen. Der Patient benötigt daher pro Jahr 240 Tabletten.

### **Behandlungsmodus Bendamustin-Ofatumumab**

Das in der FI empfohlene Dosierungsschema für **Ofatumumab** in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil bei nicht-vorbehandelten CLL Patienten beträgt

- 300 mg (Tag 1) und 1.000 mg (Tag 8) im ersten Zyklus, und
- jeweils 1.000 mg (Tag 1) in den darauffolgenden Zyklen.

Die Therapie kann bis zu einem Maximum von 12 Zyklen (Dauer jeweils 28 Tage) fortgesetzt werden.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Ofatumumab in Höhe von 12.300 mg. Dieser setzt sich aus 300 mg + 1.000 mg im ersten Zyklus sowie 11 x 1.000 mg in den Folgezyklen zusammen. Somit werden vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen 12 Packungen à 1.000 mg sowie 1 x (3 x 100 mg) benötigt.

Gemäß DGHO Leitlinie ist **Bendamustin** in der CLL Erstlinientherapie mit 90 mg/m<sup>2</sup> KOF in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab an Tag 1 und 2 der Therapie einzusetzen.

Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Bendamustin in Höhe von 2.041,2 mg. Dieser setzt sich aus 6 Zyklen zusammen, in denen jeweils 2 x 170,1 mg verabreicht werden. Folglich werden pro Jahr für einen Patienten vor dem Hintergrund der derzeit auf dem Markt verfügbaren Packungen 5 Packungen (20 x 25 mg) benötigt.

### **BSC**

**BSC** stellt keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell gestaltet, wodurch eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten erschwert wird. Auch das IQWiG und der G-BA haben in Nutzenbewertungsverfahren zu Onkologika, z.B. Idelalisib oder Enzalutamid, für diese zVT keine konkreten Jahrestherapiekosten ermittelt, sondern diese als patientenindividuell ausgewiesen [15, 16].

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ibrutinib	<b>IMBRUVICA®</b> 140 mg, N3, 120 Stück 9.249,48 € <b>IMBRUVICA®</b> 140 mg, 90 Stück 6.951,73 €	9.247,71 €  6.949,96 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab	<b>Rituximab</b> MabThera® 100 mg, N2, 2 Stück 840,19 € MabThera® 500 mg, N1, 1 Stück 2.044,49 €	775,32 €  1.886,74 €
	<b>Cyclophosphamid</b> Endoxan® 500 mg, N1, 6 Stück 81,92 €	76,22 €
	<b>Fludarabin</b> Fludarabinphosphat GRY 25 mg/ml, N1, 2 ml 118,21 €	111,35 €
Rituximab + Chlorambucil	<b>Rituximab</b> MabThera® 100 mg, N2, 2 Stück 840,19 € MabThera® 500 mg, N1, 1 Stück 2.044,49 €	775,32 €  1.886,74 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	<b>Chlorambucil</b> Leukeran® 2 mg, N2, 50 Stück 137,42 €	66,86 €
Bendamustin + Rituximab	<b>Bendamustin</b> Levact® 25 mg, 20 Stück 1.573,63 €	1.497,62 €
	<b>Rituximab</b> MabThera® 100 mg, N2, 2 Stück 840,19€ MabThera® 50 mg, N1, 1 Stück 2.044,49 €	775,32 € 1.886,74 €
Ofatumumab + Chlorambucil	<b>Ofatumumab</b> Arzerra® 100 mg, N2, 3 Stück 967,09 € Arzerra® 1.000 mg, N1, 1 Stück 3.200,02 €	912,38 € 3.018,77 €
	<b>Chlorambucil</b> Leukeran® 2 mg, N2, 50 Stück 137,42 €	66,86 €
Obinutuzumab + Chlorambucil	<b>Obinutuzumab</b> Gazyvaro® 1.000 mg, N1, 1 Stück 3.996,79 €	3.770,04 €
	<b>Chlorambucil</b> Leukeran® 2 mg, N2, 50 Stück 137,42 €	66,86 €
Bendamustin + Ofatumumab	<b>Ofatumumab</b> Arzerra® 100 mg, N2, 3 Stück 967,09 € Arzerra® 1.000 mg, N1, 1 Stück 3.200,02 €	912,38 € 3.018,77 €
	<b>Bendamustin</b> Levact® 25 mg, 20 Stück 1.573,63 €	1.497,62 €
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für **IMBRUVICA**<sup>®</sup> 140 mg, 90 Stück, beträgt 6.951,73 € [21]. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V in Abzug zu bringen. Für **IMBRUVICA**<sup>®</sup> ist bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V ausgehandelt worden. Im Folgenden wird nun nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € für das Jahr 2016 Abzug gebracht [22], da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer verhandelte Erstattungsbetrag beträgt 5.624,88 €. Um zum Netto-AVP zu gelangen ist somit der Apothekenrabatt von 1,77 € vom AVP abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 6.949,96 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße **IMBRUVICA**<sup>®</sup> 140 mg, 90 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 77,22 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von drei Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten in Höhe von 231,67 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr von 84.557,85 € (365 x 231,67 €).

Der Apothekenverkaufspreis AVP für **IMBRUVICA**<sup>®</sup> 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 9.249,48 € [23]. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V in Abzug zu bringen. Für **IMBRUVICA**<sup>®</sup> ist bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V ausgehandelt worden. Im Folgenden wird nun nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € für das Jahr 2016 Abzug gebracht. Im Folgenden wird nun nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € für das Jahr 2016 Abzug gebracht [22], da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer verhandelte Erstattungsbetrag beträgt 7.499,52 €. Um zum Netto-AVP zu gelangen ist somit der Apothekenrabatt von 1,77 € vom AVP abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 9.247,71 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße **IMBRUVICA**<sup>®</sup> 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 77,06 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von drei Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten in Höhe von 231,19 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr von 84.385,35 € (365 x 231,19 €).

Auf Ebene des Erstattungsbetrages belaufen sich die Kosten für eine Kapsel **IMBRUVICA**<sup>®</sup> in beiden Packungsgrößen auf 62,50 €

Die weiteren Kostenberechnungen erfolgen auf Basis der Packungsgröße, **IMBRUVICA**<sup>®</sup> 140 mg, 90 Stück.

Die Wirkstoffe der zVT werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 15.05.2016 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet. Bei intravenös zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, in dem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombinationen von Packungen auf Basis der benötigten mg zu Grund gelegt wurden. Dabei wurde die wirtschaftlichste Packung gewählt. Für Substanzen in Tablettenform wird der Bedarf tablettengenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette durch die Formel (AVP-gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten pro Packung berechnet – hierbei werden vier Nachkommastellen im Rechenweg berücksichtigt, aus Darstellungsgründen jedoch nur zwei dargestellt. Im letzten Schritt wird auf zwei Dezimalstellen gerundet das Endergebnis gezeigt.

### 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 3-24 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ibrutinib/ IMBRUVICA®	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie	keine		
<b>Einzelsubstanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>				
Rituximab/ MabThera®	Patienten, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1/ Zyklus	6
		<b>Prämedikation:</b> Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v.)	1/ Zyklus	6
		<b>Prämedikation:</b> Antipyretika/Analgetika (z. B. Paracetamol)	1/ Zyklus	6
Ofatumumab/ Arzerra®	Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	2/ Zyklus 1 1/ Zyklus 2-12	13
		<b>Prämedikation:</b> Kortikosteroide (z. B. Dexamethason i. v.)	2/ Zyklus 1 1/ Zyklus 2-12	13
		<b>Prämedikation:</b> Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v.)	2/ Zyklus 1 1/ Zyklus 2-12	13
		<b>Prämedikation:</b> Paracetamol	2/ Zyklus 1 1/ Zyklus 2-12	13

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
Obinutuzumab/ Gazyvaro <sup>®</sup>		Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	3/ Zyklus 1 1/ Zyklus 2-6	8 <sup>2</sup>
		<b>Prämedikation:</b> Kortikosteroide (z. B. Dexamethason i. v.)	2/ Zyklus 1	2
		<b>Prämedikation:</b> Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v.)	2/ Zyklus 1	2
		<b>Prämedikation:</b> Antipyretika/Analgetika (z. B. Paracetamol)	4/ Zyklus 1 1/ Zyklus 2-6	9
Rituximab/ MabThera <sup>®</sup>		Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1/ Zyklus	6
		<b>Prämedikation:</b> Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v.)	1/ Zyklus	6
		<b>Prämedikation:</b> Antipyretika/Analgetika (z. B. Paracetamol) (z. B. Paracetamol)	1/ Zyklus	6
Bendamustin/ Levact <sup>®</sup>		Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	2/ Zyklus	12
Chlorambucil/ Leukeran <sup>®</sup>		keine		

<sup>2</sup> Laut FI kann für Tag 1 und 2 eine 1.000mg Packung aufgeteilt werden, so dass für diese beiden Tage nur eine Zubereitung der Infusionslösung benötigt wird.

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
BSC	Patienten, die noch keine vorangegangene Therapie erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die keine 17p-Deletion oder Tp-53-Mutation aufweisen	Patientenindividuell unterschiedlich		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die für die dargestellten Therapien zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe sowie der Hilfstaxe entnommen.

#### Ibrutinib [2]

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

#### Rituximab [4]

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



## Chlorambucil [6]

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

## Bendamustin [7]

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

## Ofatumumab [8]

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

## Obinutuzumab [9]

- Prophylaktische Behandlung mit Antihistaminika, Steroiden und Analgetika/Antipyretika
- Prophylaxe und Prämedikation gegen Tumorlyse-Syndrom
- Prophylaxe und Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen

## Fludarabin [5]

- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion

- Regelmäßiger Ausschluss einer Hämolyse durch Bestimmung LDH und Bilirubin

#### Cyclophosphamid [3]

- Prophylaktische Behandlung mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen
- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Ausschluss einer Harnwegsinfektion oder Zystitis durch regelmäßige Untersuchungen des Harnsedimentes
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität

Da im Dossier gemachte Angaben zu Leistungen aus dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) nicht durch den G-BA in den Nutzenbeschluss berücksichtigt werden, wird im Folgenden auf diese Darstellungen verzichtet (vgl. bspw. Dossier zu Idelalisib vom 22.09.2015 und entsprechender Beschluss zu Idelalisib vom 19.03.2015 [15]). Auch werden Hinweise auf symptomatische Behandlungen (bspw. Auszug Fachinformation (FI) zu Bendamustin „Zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kann ein Antiemetikum gegeben werden.“) sowie Empfehlungen (bspw. Auszug FI Cyclophosphamid „Auf die rechtzeitige Gabe von Antiemetika sowie eine sorgfältige Mundpflege ist zu achten.“) nicht weiter einbezogen.

In den Tragenden Gründen zu o. g. Beschluss definiert der G-BA diejenigen Leistungen, die als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusehen sind [24]: „Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.“

Folglich erfordert die Therapie mit Ibrutinib gemäß der Fach- oder Gebrauchsinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [2].

Eine **Prämedikation** zur Vorbeugung anaphylaktischer Reaktionen mit *Antihistaminika* und *Kortikosteroiden* ist in den Fachinformationen von Ofatumumab, Obinutuzumab und Rituximab (hier nur Antihistaminikum) vorgegeben [4, 8, 9]. Da nur bei Ofatumumab genaue Dossierungsangaben – bspw. als Antihistaminikum 50 mg Diphenhydramin oder 10 mg Cetirizin oder Äquivalent und als Kortikosteroid 50 mg Prednisolon oder Äquivalent [8] – vorgegeben werden, werden diese Schemata analog auch auf die anderen beiden Substanzen übertragen. Ergänzend wird in den Fachinformationen von Ofatumumab und Obinutuzumab die vorherige Gabe eines Analgetikums/Antipyretikums genannt [8, 9]. Da Paracetamol jedoch in der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) Stoffe und Zubereitungen nach § 1 Nr. 1) nicht gelistet und somit nicht erstattungsfähig ist, findet es keine Berücksichtigung in den weiteren Berechnungen.

Bei allen o. g. Präparaten der zVT außer Chlorambucil fallen Kosten für die **Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung zytostatikahaltiger Lösungen an** [3-5, 7-9, 25].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Ibrutinib/ IMBRUVICA®</b>	keine
<b>Einzelsubstanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	
<b>Ofatumumab</b>	
Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p. o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)	0,13 € Stück 2,51 € 20 Stück; AVP 2,64 € abzgl. gesetzlicher Rabatte
<b>Prämedikation:</b> 50mg Prednisolon oral (Prednisolon 50 mg GALEN Tabletten®)	0,51 € Stück 25,49 € 50 Stück; AVP 27,26 € abzgl. gesetzlicher Rabatte
<b>Obinutuzumab</b>	
Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)	0,13 € Stück 2,51 € 20 Stück; AVP 2,64 € abzgl. gesetzlicher Rabatte

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Prämedikation:</b> 50 mg Prednisolon oral (Prednisolon 50 mg GALEN Tabletten®)	1,23 € Stück 12,32 € 10 Stück; AVP 14,09 € abzgl. gesetzlicher Rabatte
<b>Rituximab</b>	
Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)	0,13 € Stück 2,51 € 20 Stück; AVP 2,64 € abzgl. gesetzlicher Rabatte
<b>Bendamustin</b>	
Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	81,00 €
<b>Chlorambucil</b>	keine

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hinsichtlich Prämedikation – Kosten pro Kombination

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Prämedikation	Benötigte Leistungen pro Jahr	Benötigte Tabletten pro Jahr	Jahreskosten pro Anwendung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte <sup>a</sup>
<b>Ibrutinib/IMBRUVICA®</b>	keine			
<b>Vergleichbare Arzneimittel</b>				
<b>Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €
<b>Ofatumumab + Chlorambucil</b>	Prednisolon	13	13	6,63 €
	Dimenhydrinat	13	13	1,63 €
<b>Obinutuzumab + Chlorambucil</b>	Prednisolon	2	2	1,02 €
	Dimenhydrinat	2	2	0,25 €
<b>Rituximab + Chlorambucil</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €
<b>Bendamustin + Rituximab</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €
<b>Bendamustin + Ofatumumab</b>	Prednisolon	13	13	6,63 €
	Dimenhydrinat	13	13	1,63 €
a: Hinweis zur Berechnung: ausgehend von Packungspreise; Berücksichtigung von vier Nachkomma-Stellen und Rundung im letzten Rechenschritt				

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Kombination

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr pro Patient	
<b>Ibrutinib/ IMBRUVICA®</b>	keine		
<b>Vergleichbare Arzneimittel</b>			
<b>Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab</b>		<b>426,75 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		426,00 € 6 x 71,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		0,75 €
<b>Rituximab + Chlorambucil</b>		<b>426,75 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		426,00 € 6 x 71,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		0,75 €
<b>Bendamustin + Rituximab</b>		<b>1.398,75 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		426,00 € 6 x 71,00 €
	Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen		972,00 € 12 x 81,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		0,75 €
<b>Ofatumumab + Chlorambucil</b>		<b>931,26 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		923,00 € 13 x 71,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		1,63 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr pro Patient	
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Prednisolon oral (Prednisolon 50 mg GALEN Tabletten®)		6,63 €
<b>Obinutuzumab + Chlorambucil</b>		<b>640,27 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		639,00 € 9 x 71,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		0,25 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Prednisolon oral (Prednisolon 50 mg GALEN Tabletten®)		1,02 €
<b>Bendamustin + Ofatumumab</b>		<b>1.925,26 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		923,00 € 13 x 71,00 €
	Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung		972,00 € 12 x 81,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		1,63 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Prednisolon oral (Prednisolon 50 mg GALEN Tabletten®)		6,63 €
a: Laut FI kann für Tag 1 und 2 eine 1.000 mg Packung aufgeteilt werden, so dass für diese beiden Tage nur eine Zubereitung der Infusionslösung benötigt wird.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Als Grundlage zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden die einzelnen Fachinformationen der hier aufgeführten Wirkstoffe herangezogen [3-9].

Für Ibrutinib sind mit Bezug auf die Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich [2].

Bei der Kostenberechnung zur **Prämedikation** wurde Berechnung tablettengenau auf Basis der wirtschaftlichsten Packung vorgenommen. Die Preise beziehen sich auf die Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 15.05.2016 und stellen die wirtschaftlichste Alternative dar.

Bei allen o. g. Präparaten der zVT außer Chlorambucil fallen Kosten für die Herstellung **einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung bzw. für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern** an. Für die Ermittlung der Arbeitspreise zur Herstellung von Zytostatika- oder Antikörperlösungen wurde die Anlage 3 des Vertrages über die „Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung)“ (entspricht Hilfstaxe) in der Änderungsfassung mit Stand 1. September 2014 herangezogen. Hier wird in Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig bzw. für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig ist [25].

*Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ibrutinib/ IMBRUVICA®	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie	Keine	0,00 €	0,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab	Patienten, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>426,75 €</b>	<b>772.844,25 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Rituximab + Chlorambucil	Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>426,75 €</b>	<b>346.521,00 €</b>
Bendamustin + Rituximab		Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>1.398,75 €</b>	<b>1.135.785,00 €</b>
Ofatumumab + Chlorambucil		Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>931,26 €</b>	<b>756.183,12 €</b>
Obinutuzumab + Chlorambucil		Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>640,27 €</b>	<b>519.899,24 €</b>
Bendamustin + Ofatumumab		Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>1.925,26 €</b>	<b>1.563.311,12 €</b>
BSC	Patienten, die noch keine vorangegangene Therapie erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die keine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation aufweisen		Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Für IMBRUVICA® fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Für die Kombinationstherapie FCR fallen insgesamt für zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 426,75 € an. Diese setzen sich aus Kosten, für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 x 71,00 €) sowie für die Prämedikation Dimenhydrinat (0,75 €) zusammen.



Für die Kombinationstherapie Rituximab + Chlorambucil fallen zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 426,75 € an. Diese setzen sich aus Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 x 71,00 €) sowie für die Prämedikation Dimenhydrinat (0,75 €) zusammen.

Für die Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab fallen zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.398,75 € an. Diese setzen sich aus Kosten für die Herstellung parenteraler Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 x 71,00 €) bzw. zytostatikahaltiger Lösungen (12 x 81,00 €) sowie für die Prämedikation Dimenhydrinat (0,75 €) zusammen.

Für die Kombinationstherapie Ofatumumab + Chlorambucil fallen zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 931,265 € an. Diese setzen sich aus Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (13 x 71,00 €) sowie für die Prämedikation Dimenhydrinat und Prednisolon (1,63 € + 6,63 €) zusammen.

Für die Kombinationstherapie Obinutuzumab + Chlorambucil fallen zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 640,27 € an. Diese setzen sich aus Kosten die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (9 x 71,00 €) für die Prämedikation Dimenhydrinat und Prednisolon (0,25 € + 1,02 €) zusammen.

Für die Kombinationstherapie Bendamustin + Ofatumumab fallen zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.925,26 € an. Diese setzen sich aus Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (13 x 71,00 €) bzw. zytostatikahaltiger Lösungen (12 x 81,00 €) für die Prämedikation Dimenhydrinat und Prednisolon (1,63 € + 6,63 €) zusammen.

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) 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 3-29: 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 <sup>a</sup>
Ibrutinib/ IMBRUVICA®	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie	84.557,87 €	240.228.908,70 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab	Patienten die für eine Therapie mit FCR geeignet sind	24.964,49 € + 426,75 € (Zusatzkosten) = 25.391,24 €	45.210.691,39 € + 772.844,25 € (Zusatzkosten) = 45.983.535,64 €
Rituximab + Chlorambucil	Patienten, die nicht für Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind	23.053,13 € + 426,75 € (Zusatzkosten) = 23.479, 88 €	18.719.141,56 € + 346.521,00 € (Zusatzkosten) = 19.065.935,56 €
Bendamustin + Rituximab		28.707,30 € + 1.398,75 € (Zusatzkosten) = 30.106,05 €	23.310.327,60 € + 1.135.785,00 € (Zusatzkosten) = 24.446.112,60 €
Ofatumumab + Chlorambucil		39.192,13 € + 931,26 € (Zusatzkosten) = 40.123, 39 €	31.824.009,56 € + 756.183,12 € (Zusatzkosten) =32.580.192,68 €
Obinutuzumab + Chlorambucil		31.122,19 € + 640,27 € (Zusatzkosten) =31.762,46 €	25.271.218,28 € + 519.899,24 € (Zusatzkosten) =25.791.117,52 €
Bendamustin + Ofatumumab		44.625,72 € + 1.925,26 € (Zusatzkosten) = 46.550,98 €	36.236.084,64 € + 1.563.311,12 € (Zusatzkosten) = 37.799.395,76 €
BSC	Patienten, die noch keine vorangegangene Therapie erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

## Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Bei der Gabe von Tabletten wird der Jahresverbrauch tablettengenau berechnet. Bei intravenös zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, in dem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombinationen von Packungen auf Basis der benötigten mg zu Grund gelegt wurden. Dabei wurde die wirtschaftlichste Packung gewählt.

Aus Darstellungszwecken sind die aufgeführten Preise jeweils auf die zweite Dezimalstelle gerundet. Die Berechnung erfolgte jedoch mit bis zu vier Nachkomma-Stellen und wurde erst im letzten Rechenschritt auf die zweite Dezimalstelle gerundet.

### Ibrutinib/ IMBRUVICA®

- Therapieschema:
  - o kontinuierliche, tägliche Gabe von 3 x 140 mg
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 90 Stück zu 6.949,96 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf:
  - o 153,3 g, d. h. 1.095 Tabletten (153,3 g/140 mg)
- Tablettenpreis:
  - o 77,22 €(6.949,96 € / 90)
- Jahrestherapiekosten:
  - o 84.557,85 € (1.095 x 77,22 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Ibrutinib Therapie keine weiteren Kosten an. Daher errechnen sich für diese Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 84.557,85 €

### Fludarabin, Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)

#### Rituximab (MabThera®)

- Therapieschema:
  - o 6 Zyklen
  - o im ersten Zyklus 375 mg/m<sup>2</sup>, in den folgenden fünf Zyklen 500 mg/m<sup>2</sup>
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 2 x 100 mg zu 775,32 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
  - o Packung mit 1 x 500 mg zu 1.886,74 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:

- 5.900 mg, d. h. 11 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)
- Jahrestherapiekosten:
  - 22.304,78 €(11 x 1.886,74 €+ 2 x 775,32 €)

#### Cyclophosphamid (Endoxan®)

- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 6 x 500 mg zu 76,22 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 9.000 mg, d. h. 18 x 500 mg
- Jahrestherapiekosten:
  - 228,66 €(3 x 76,22 €)

#### Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®)

- Therapieschema:
  - 6 Zyklen
  - in allen Zyklen 25 mg/m<sup>2</sup> KOF
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 2 x 25 mg zu 111,35 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 900 mg, d. h. 18 x 50 mg
- Jahrestherapiekosten:
  - 2.004,30 €(18 x 111,35 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab 439,55 € pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 22.304,78 € + 228,66 € + 2.004,30 € + 426,75 € = 24.964,49 €

#### **Rituximab + Chlorambucil**

##### Rituximab (MabThera®)

- Therapieschema:
  - 6 Zyklen
  - im ersten Zyklus 375 mg/m<sup>2</sup>, in den folgenden fünf Zyklen 500 mg/m<sup>2</sup>
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 2 x 100 mg zu 775,32 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)

- Packung mit 1 x 500 mg zu 1.886,74 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 5.900 mg, d. h. 11 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)
- Jahrestherapiekosten:
  - 22.304,78 €(11 x 1.886,74 €+ 2 x 775,32 €)

#### Chlorambucil (Leukeran®)

- Therapieschema:
  - 6 Zyklen
  - 2 x 0,5 mg/kg pro Zyklus, d. h. 2 x 40 mg pro Zyklus
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 50 x 2 mg zu 66,86 €(1,34 €pro Tabletten (kaufm. gerundet), inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 480 mg, d. h. 240 Tabletten
- Jahrestherapiekosten:
  - 321,60,93 €(240 x 1,34 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Rituximab-Chlorambucil Therapie 439,55 €pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 22.304,78 €+ 321,60 €+ 426,75 €= 23.053,13 €

#### **Bendamustin + Rituximab**

##### Rituximab (MabThera®)

- Therapieschema:
  - 6 Zyklen
  - im ersten Zyklus 375 mg/m<sup>2</sup>, in den folgenden fünf Zyklen 500 mg/m<sup>2</sup>
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 2 x 100 mg zu 775,32 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
  - Packung mit 1 x 500 mg zu 1.886,74 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 5.800 mg, d. h. 11 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)
- Jahrestherapiekosten:
  - 21.917,12 €(11 x 1.886,74 €+ 2 x 775,32 €)

**Bendamustin (Levact®)**

- Therapieschema:
  - o 6 Zyklen
  - o 2 x 70 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus, d.h. 2 x 150 mg pro Zyklus
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 20 x 25 mg zu 1.497,62 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - o 1.800mg, d. h. 4 Packungen
- Jahrestherapiekosten:
  - o 5.990,48 €(4 x 1.497,62 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Rituximab-Bendamustin Therapie 1.291,55 €pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 21.917,12 €+ 5.391,43 €+ 1.398,75 €= 28.600,10 €

**Ofatumumab + Chlorambucil****Ofatumumab (Arzerra®)**

- Therapieschema:
  - o 12 Zyklen
  - o im ersten Zyklus 300 mg (Tag 1) und 1.000 mg (Tag 8), in den folgenden elf Zyklen einmal 1.000 mg
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 3 x 100 mg zu 912,38 €(= 304,13 €Stück; (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
  - o Packung mit 1 x 1.000 mg zu 3.018,77 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - o 12.300 mg, d. h. 1 x (3x 100 mg) + 12 x 1.000 mg
- Jahrestherapiekosten:
  - o 37.137,62 €(1 x 912,38 €+ 12 x 3.018,77 €)

**Chlorambucil (Leukeran®)**

- Therapieschema:
  - o 12 Zyklen
  - o 7 x 10 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus, d. h. 84 x 20 mg pro Zyklus

- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 50 x 2 mg zu 66,86 € (1,34 € pro Tabletten (kaufm. gerundet); inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - o 1.680 mg, d. h. 840 Tabletten
- Jahrestherapiekosten:
  - o 1.123,25 € (840 x 1,34 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Ofatumumab-Chlorambucil Therapie 943,69 € pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 37.137,62 € + 1.123,25 € + 931,26 € = 39.192,13 €

### **Obinutuzumab + Chlorambucil**

#### Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>)

- Therapieschema:
  - o 6 Zyklen
  - o im ersten Zyklus 100 mg (Tag 1), 900 mg (Tag 2) und 1.000 mg (Tag 8 und 15), in den folgenden fünf Zyklen einmal 1.000 mg
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 1 x 1.000 mg zu 3.770,04 € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - o 8.000 mg, d. h. 8 x 1.000 mg
- Jahrestherapiekosten:
  - o 30.160,32 € (8 x 3.770,04 €)

#### Chlorambucil (Leukeran<sup>®</sup>)

- Therapieschema:
  - o 6 Zyklen
  - o 2 x 0,5 mg/kg pro Zyklus, d. h. 2 x 40 mg pro Zyklus
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - o Packung mit 50 x 2 mg zu 66,86 € (1,34 € pro Tabletten (kaufm. gerundet), inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - o 480 mg, d. h. 240 Tabletten
- Jahrestherapiekosten:

- 321,60 €(240 x 1,34 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Obinutuzumab-Chlorambucil Therapie 572,82 €pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 30.160,32 €+ 321,60 €+ 640,27 €= 31.122,19 €

### **Bendamustin + Ofatumumab**

#### Bendamustin (Levact®)

- Therapieschema:
  - 6 Zyklen
  - 2 x 90 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus, d. h. 2 x 175 mg pro Zyklus
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 20 x 25 mg zu 1.497,62 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 2.500 mg, d. h. 5 Packungen
- Jahrestherapiekosten:
  - 7.488,10 €(5 x 1.497,62 €)

#### Ofatumumab (Arzerra®)

- Therapieschema:
  - 12 Zyklen
  - im ersten Zyklus 300 mg (Tag 1) und 1.000 mg (Tag 8), in den folgenden elf Zyklen einmal 1.000 mg
- Zu berücksichtigende Packungsgrößen:
  - Packung mit 3 x 100 mg zu 912,38 €(= 304,13 €/Stück; (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
  - Packung mit 1 x 1.000 mg zu 3.018,77 €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
- Jahresbedarf der o. g. Packungen:
  - 12.300 mg, d. h. 1 x (3x 100 mg) + 12 x 1.000 mg
- Jahrestherapiekosten:
  - 37.137,62 €(1 x 912,38 €+ 12 x 3.018,77 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Rituximab-Bendamustin Therapie 1.925,26 €pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 7.488,10 €+ 37.137,62 €+ 1.925,26 €= 46.550,98 €



### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von Ibrutinib sind erwachsene Patienten mit CLL, die keine vorangegangene Therapie erhalten haben.

#### Versorgungssituation Ibrutinib

Die Zahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter Ibrutinib wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 2.842 geschätzt.

#### Kontraindikationen und Therapieabbruchrate nach Fachinformation

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

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

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

### Ambulant versus stationär

Die Versorgung von CLL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Eine Analyse von Krankenkassendaten wonach für die Gesamtheit der MCL- und CLL-Patienten jeweils der Ort der Diagnosestellung als auch der Ort der Verabreichung einer Chemotherapie bestimmt wurde, zeigt unter den behandelten CLL-Patienten eine überwiegend (~94 %) ambulante Versorgung. Bei den CLL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, und sowohl ambulant als auch stationär behandelt worden sind, beläuft sich der Anteil auf ~5 % [26, 27]. Weniger als 1 % der mit Chemotherapie behandelten CLL-Patienten wurden nur stationär behandelt.

Ein Anteil von 99 % wäre demnach auch für IMBRUVICA® zu erwarten.

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

Berücksichtigt man den prozentualen Anteil der Patienten, die aufgrund von rein stationärer Versorgung nicht für eine Versorgung von IMBRUVICA® im ambulanten Bereich in Frage kommen (ca. 1 %) und zieht diese von der Zielpopulation ab, so verbleiben von der Zielpopulation 2.814 Patienten. Da im ersten Jahr nach der Zulassung von einer allmählichen Marktdurchdringung ausgegangen werden kann, ist zu erwarten, dass die tatsächlichen Jahrestherapiekosten deutlich unterhalb der in Abschnitt 3.3.5 ermittelten Jahrestherapiekosten liegen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Die Informationen wurde der jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe und der Lauer-Taxe [28] entnommen. Darüber hinaus wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie die Hilfstaxe sowie die Homepages der einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen herangezogen [29]. Die Angaben zum ambulanten und stationären Sektor beruhen auf einer Analyse von Krankenkassendaten [26, 27]. Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 215-B-137.
2. Janssen-Cilag International NV. 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
3. Baxter Oncology GmbH. 2015. Fachinformation Endoxan®.
4. Roche Registration Limited. 2014. Fachinformation MabThera® i.v. 100 mg und 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
5. TEVA GmbH. 2016. Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.
6. Aspen Pharma Trading Ltd. 2016. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
7. Astellas Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml.
8. Novartis Europharm Limited. 2015. Fachinformation Arzerra® 100 mg und 1.000 mg Konzentrat.
9. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat.
10. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grunhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jager U., Cazin B., Trnety M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Buhler A., Winkler D., Zenz T., Bottcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Dohner H., Stilgenbauer S., International Group of Investigators & German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747): 1164-1174.

11. ClinicalTrials.gov. 2016. CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). NCT01998880.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998880?term=Rituximab+AND+chlorambucil&rank=1>
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie-Leitlinie.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>
13. ClinicalTrials.gov. 2016. Ofatumumab + Chlorambucil vs Chlorambucil Monotherapy in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (COMPLEMENT 1). NCT00748189.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00748189>
14. ClinicalTrials.gov. 2016. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). NCT01010061.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010061?term=obinutuzumab+AND+chlorambucil&rank=1>
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf)
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. 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 – Enzalutamid [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_2013-09-01-D-073\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf)
17. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. 2016. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht.  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>
18. WHO. 2016. ATC/DDD Index.  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE27&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE27&showdescription=yes)
19. Wissenschaftliches Institut der A. O. K. 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. [http://www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtl_atc-code.html)
20. Du Bois D. & Du Bois E.F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
21. Lauer-Fischer GmbH. 2016. WEBAPO InfoSystem - IMBRUVICA 140 mg, 90 Stück.

22. GKV-Spitzenverband Deutscher Apothekerverband. 2013. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/apotheken/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf)
23. Lauer-Fischer GmbH. 2016. WEBAPO InfoSystem - IMBRUVICA 140 mg, 120 Stück.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf)
25. GKV-Spitzenverband. 2014. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01092014.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf)
26. Alba A. & Pisch F. 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen.
27. Tomeczkowski J., Leisten M.K., Metin H., Khuen C., Fleischmann J. & Tapprich C. 2014. Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany. ISPOR 17th Annual European Congress Poster PSY15.
28. Lauer-Fischer GmbH. 2016. Lauer-Taxe. <http://www2.lauer-fischer.de/home/>
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM. Zugriff 21.12.2015. [https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung\\_honorar/10ebm/](https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/)

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® (Stand Mai 2016) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

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

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

#### **Gegenanzeigen:**

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

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

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

**Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:**

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

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

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

**Folgende Dosisanpassungen sind zu beachten:**

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

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

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

Die empfohlenen Dosisanpassungen sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 3-30: Dosisanpassungen

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA® absetzen	IMBRUVICA® absetzen

*Art der Anwendung*

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

*Vergessene Einnahme*

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

**Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise:***Ältere*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Nierenfunktionsstörung*

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



### *Leberfunktionsstörung*

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

### *Schwere Herzerkrankungen*

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA<sup>®</sup> ausgeschlossen.

### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Blutungsassoziierte Ereignisse*

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

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

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

### *Leukostase*

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

### *Infektionen*

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

### *Zytopenien*

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

### *Vorhofflimmern/Vorhofflattern*

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

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

### *Tumorlysesyndrom*

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

### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde häufiger über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet als bei Patienten, die in gepoolten komparativen randomisierten Phase-III-Studien mit einem Komparator behandelt wurden. Die Patienten sind auf Anzeichen von nicht-melanozytärem Hautkrebs zu überwachen.

### *Einfluss auf das QT-Intervall*

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

### *Arzneimittelwechselwirkungen*

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

### *Frauen in gebärfähigem Alter*

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

**Überdosierung:**

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

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln**

Ibrutinib wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert (CYP3A4).

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

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

*Starke CYP3A4-Inhibitoren*

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

*Mäßige CYP3A4-Inhibitoren*

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

### *Schwache CYP3A4-Inhibitoren*

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

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

### Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

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

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

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

### Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

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

Ibrutinib kann auch BCRP in der Leber hemmen und die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die dem BCRP-vermittelten hepatischen Efflux unterliegen, wie Rosuvastatin.

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Ibrutinib ein schwacher, reversibler Inhibitor von intestinalem CYP3A4, der daher die Exposition von CYP3A4-Substraten, die sensitiv gegenüber einer CYP3A-Metabolisierung im Darm sind, erhöhen kann. Es liegen keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung vor. Vorsicht ist geboten, wenn Ibrutinib gleichzeitig mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (wie Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus) angewendet wird.

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Ibrutinib ein schwacher CYP2B6-Induktor, der das Potenzial haben kann, die Expression anderer Enzyme und Transporter zu beeinflussen, die durch den konstitutiven Androstanrezeptor (*constitutive androstane receptor, CAR*) reguliert werden, wie CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 und MRP2. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber die Exposition von Substraten des CYP2B6 (wie Efavirenz und Bupropion) und von co-regulierten Enzymen kann nach gleichzeitiger Anwendung mit Ibrutinib reduziert sein

### **Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die Reproduktionsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, die eine maximale Dosis von bis zu 100 mg/kg pro Tag (Humane Äquivalenzdosis [HED] 16 mg/kg pro Tag) erhielten. Es liegen keine Erfahrungen zu Auswirkungen von Ibrutinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1].

#### **B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

#### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – Aktualisierungen festgelegt.

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

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

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

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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



Tabelle 3-31: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung des finalen Studienberichts zur Studie MCL3001	1.Q. 2016
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z.B. 70%, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	4. Q 2017

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

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

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Mit Bezug auf die Sektion „Summary of Additional risk-minimisation Measures by safety Concern“ (VI.2.5) des Risk Management Plans wurden alle hier benannten identifizierten bzw. möglichen Risiken des Arzneimittels als ausreichend abgedeckt im Rahmen routinemäßiger risikominimierender Maßnahmen erachtet, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden. Die routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen beziehen sich auf die detaillierten Beschreibungen der Produktinformation des Arzneimittels.

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

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

#### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Den Ausführungen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde: Anhang I und II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Risikomanagement-Plan des Zulassungsinhabers, EPAR sowie die Fachinformation von Ibrutinib [1-3].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. European Medicines Agency. 2016. EPAR IMBRUVICA Annex I-III.
2. Janssen-Cilag International NV. 2016. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib. (Version 5.0.3).
3. Janssen-Cilag International NV. 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.