

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

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 3A**

*IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.*

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>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL .....	17
Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL .....	19
Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL.....	20
Tabelle 3-4: Prognosefaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL.....	22
Tabelle 3-5: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten.....	22
Tabelle 3-6: Ansprechraten und PFS bei therapieerfahrenen CLL-Patienten für zugelassene Therapieregime vergleichender prospektiver Studien mit Chemo- Immuntherapien .....	30
Tabelle 3-7: Anteil verschiedener Leukämieformen an allen Leukämien .....	35
Tabelle 3-8: Inzidenz aller Leukämieformen von 1999 bis 2012 .....	36
Tabelle 3-9: Inzidenz der CLL (C91.1) von 1999 bis 2012.....	36
Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämieformen von 2004 bis 2012.....	37
Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz der CLL (C91.1) von 2004 bis 2012 .....	37
Tabelle 3-12: 5-Jahres-Prognose der Inzidenz der CLL (C91.1).....	38
Tabelle 3-13: 5-Jahres-Prognose der Prävalenz der CLL (C91.1).....	38
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015.....	40
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	65
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hinsichtlich Prämedikation – Kosten pro Kombination .....	66
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Kombination.....	66

Tabelle 3-25: 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).....	68
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	70
Tabelle 3-27: Dosisanpassungen.....	81
Tabelle 3-28: Durchführung von Maßnahmen.....	90

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL .....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten mit CLL nach Mutationsstatus.....	20
Abbildung 3: DGHO-Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL.....	26
Abbildung 4: Zweitlinientherapie der CLL.....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Hb	Hämoglobin
HBsAg	<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HED	Humane Äquivalenzdosis
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGVH	<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	Intravenös
i. V. m.	In Verbindung mit
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
kfm.	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
M-CLL	CLL mit mutierten IGVH-Genen
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
ms	Millisekunde
n. e.	Nicht erreicht
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
PFS	<i>Progressionfree Survival</i> (Progressionfreies Überleben)
PLT	Thrombozyten
p. o.	<i>Per os</i> (oral)
PS	<i>Performance Status</i>
R	Rituximab
RKI	Robert Koch-Institut

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzellige lymphatische Leukämie
TP53	Tumorprotein 53
TTNT	<i>Time to Next Therapy</i> (Verlängerung des Zeitraums bis zur Folgetherapie)
u. a.	Unter anderem
U-CLL	CLL mit nicht mutierten IGVH-Genen
USA	<i>United States of America</i>
VerfO	Verfahrensordnung
W	Weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
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 zugelassene Anwendungsgebiet von Ibrutinib lautet „Ibrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin + Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben“. Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf die Kombinationstherapie, da die Nutzenbewertung zur Anwendung als Einzelsubstanz bereits vorgenommen worden ist (vgl. Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212). Durch eine Änderung der Fachinformation wurde die Zulassung zur Kombinationstherapie am 25.08.2016 durch die Europäische Kommission erteilt [1].

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für eine Chemotherapie in Frage kommen, folgendermaßen festgesetzt:

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

Entsprechend der vom G-BA durchgeführten Recherche zur Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen nach Ansicht von Janssen-Cilag unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus die folgenden Kombinationstherapien unter die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie „patientenindividuell optimierte Chemotherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“, bevorzugt in Kombination mit Rituximab“:

- Bendamustin + Rituximab (BR)
- Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)
- Chlorambucil + Rituximab (Clb+R)

Da die Zulassungsstudie für die zur Bewertung stehende Kombinationstherapie als Vergleichsarm BR enthält, hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches als auch der dazugehörigen Niederschrift Janssen-Cilag die Empfehlung ausgesprochen, eine Begründung für die Auswahl von BR als Vergleichstherapie vorzunehmen und die Versorgungsrelevanz mit Versorgungsdaten zu belegen. Da für die Kombinationsarzneimittel Bendamustin und Rituximab für das vorliegende Anwendungsgebiet keine explizite Zulassung besteht, sondern hier nur allgemein eine Zulassung für Rituximab in Kombination mit Chemotherapie genannt wird, hat Janssen-Cilag eine Anfrage an die für die Zulassung von Antikörpern zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), bzgl. der konkreten Zulassung von Rituximab in Kombination mit Bendamustin gestellt.

## Versorgung und Zulassungsstatus von BR

### *Zulassung*

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hatte in seinem Nutzenbewertungsbericht zu Ibrutinib (Bericht 386) angemerkt, „*dass die in den beiden Behandlungsgruppen eingesetzte Therapie mit BR nicht zulassungskonform gewesen sei, da nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen ist*“ [2].

In Deutschland ist für die Zulassung von monoklonalen Antikörpern das PEI zuständig. Da der monoklonale Antikörper Rituximab eine Zulassung in Kombination mit Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten mit CLL hat, muss die Frage der Zulassung von der Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab (BR) über das PEI erfolgen. Das PEI hat auf Nachfrage von Janssen-Cilag eine Zulassung von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie bestätigt. Nach Aussage des PEI umfasst die Zulassung von Rituximab (Mabthera®) auch die Kombination mit Bendamustin: „*Somit ist die Kombination von Mabthera® + Bendamustin ebenfalls von der zugelassenen Indikation (unbehandelte oder rezidivierende/refraktäre CLL) umfasst*“ [3].

Diese Aussage des PEI steht auch nicht der Aussage des BfArM entgegen, da beide Institute die jeweilige Anfrage im Rahmen ihrer Zuständigkeit korrekt beantwortet haben. Dennoch ist die Zulassung von Rituximab hier als maßgeblich anzusehen, da die Zulassung von Rituximab nach der Zulassung von Bendamustin erfolgte.

Da die Zulassung von Bendamustin in der Kombination mit Rituximab über die Zulassung von Rituximab erfolgt, sind dementsprechend in der Fachinformation von Bendamustin keine Dosierungsangaben für die Anwendung in der CLL festgelegt. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) werden für unvorbehandelte komorbide Patienten und in der Konsensempfehlung von Cheson und Kollegen für vorbehandelte CLL-Patienten 70 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus als Dosisempfehlung für Bendamustin angegeben [4]. Diese Dosierung wurde auch in zwei klinischen Studien zur Wirksamkeit von BR der rezidierten CLL angesetzt [5, 6]. Die Anzahl der zu applizierenden BR-Zyklen im Rezidiv ist laut Therapieprotokoll der DGHO auf vier bis sechs Zyklen, im Konsensus von Cheson allerdings auf vier Zyklen beschränkt. In der Zulassungsstudie HELIOS von Ibrutinib wurde die Dosierung von Bendamustin in einer Stärke von 70 mg/m<sup>2</sup> in sechs Zyklen appliziert.

### ***Versorgungsrelevanz***

In der Leitlinie der DGHO kommt BR zur Zweitlinienbehandlung eine hervorgehobene Rolle zu. So empfiehlt die Leitlinie der DGHO ausdrücklich eine Wiederholung der Erstlinientherapie, die für einen Großteil der Patienten BR umfasst. Auch bei Nicht-Wiederholung der Primärtherapie wird BR als bevorzugte Option in der Rezidivtherapie von den Leitlinien ausgewiesen. Dementsprechend wird BR in der deutschen Regelversorgung regelhaft angewendet, was sich ebenfalls anhand von Versorgungsdatenanalysen belegen lässt. Diese werden detailliert in Abschnitt 3.2.1 dargestellt.

BR stellt neben FCR und Clb + R die häufigste der drei von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten möglichen Chemo-Immuntherapien bei vorbehandelten CLL-Patienten dar. Die Datenlage dieser drei Kombinationstherapien ist, insbesondere im Hinblick auf die Lebensverlängerung, im vorliegenden Anwendungsgebiet als äußerst limitiert anzusehen. Eine vergleichende randomisierte Phase III-Studie hat gezeigt, dass Patienten ab 65 Jahre nicht von einer FCR-Therapie im Vergleich zu BR profitieren, was entsprechend Eingang in die Leitlinie der DGHO gefunden hat. Vergleichende Daten mit Clb + R gibt es nicht. Insofern stellt BR nach heutigem Datenstand die häufigste und für die Mehrheit auch die geeignetste Therapie in der Versorgung vorbehandelter CLL Patienten dar.

**Somit bleibt zusammenfassend festzustellen, dass BR für die Mehrheit der Patienten mit vorbehandelter CLL die geeignetste, die häufigste und auch eine zugelassene Therapieoption darstellt. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten detailliert dargestellt.**

### Zusätzliche Anmerkung

Ergänzend zu den oben aufgeführten Kombinationstherapien sieht Janssen-Cilag die antineoplastischen Wirkstoffe **Ibrutinib** sowie **Idelalisib + Rituximab** ebenfalls wie eine Chemotherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Als Chemotherapie kommen verschiedene antineoplastische Therapieansätze in Betracht. Neben den klassischen Zytostatika wie z. B. Bendamustin zählen hierzu auch neuere Therapieansätze mit zielgerichteten Substanzen. Ibrutinib ist als Proteinkinase-Inhibitor eine zielgerichtete antineoplastische Therapie mit demselben Level 4 im ATC-Code (L01XE Proteinkinase-Inhibitoren) wie Idelalisib, Bendamustin oder Rituximab und deshalb ebenfalls wie eine Chemotherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten. Ibrutinib ist zudem in diesem Anwendungsgebiet bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL zugelassen und wird laut Leitlinie der DGHO im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen [7].

Demnach stellen Ibrutinib und Idelalisib nach Ansicht von Janssen-Cilag mögliche Therapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die der Bewertung zu Grunde liegende Population (patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt) dar.

In der Niederschrift zur Anfrage der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegend zu bewertenden Indikationsgebiet weist der G-BA jedoch daraufhin, dass er die beiden Wirkstoffe als nicht von der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ansieht [8]. Deshalb werden nachfolgend nur die drei oben aufgeführten Kombinationstherapien BR, FCR und Clb + R berücksichtigt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Am 13.07.2016 fand ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. In diesem hat der G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie unter Abschnitt 3.1.1 beschrieben festgelegt (Vorgangsnummer 2016 B063) [8].

*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, die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die Auskunft vom PEI herangezogen als Quelle [3, 8, 9].

### 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. Europäische Kommission. 25.08.2016. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2014)7873(final) for “IMBRUVICA - Ibrutinib”, an orphan medicinal product for human use.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Ibrutinib\\_AB.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ibrutinib_AB.pdf)
3. Paul-Ehrlich-Institut. 2016. Zulassungsstatus Kombination Bendamustin und Rituximab.
4. Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, Ogura M, Weidmann E, Wendtner CM & Zinzani PL. 2016. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel – an update. *Leuk Lymphoma*. 57: 766-782.
5. Michallet A, Aktan M, Schuh A, Widenius T, Johansson P, Raposo J, Meddeb B, Moreno C, Hiddemann W, Bernhardt A, Kellershohn K, Messeri D, Osborne S & Leblond V. 2016. XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2015 6-9 September 2015 Sydney, Australia. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. *Leuk Lymphoma*. 56 Suppl 1: 149.
6. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Bottcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Buhler A, Winkler D, Kneba M, Dohner H, Eichhorst BF, Hallek M & Wendtner CM. 2011. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 29(26): 3559-3566.

7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie-Leitlinie. Zugriff 13.09.2016. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-063).
9. Janssen-Cilag International NV. August 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

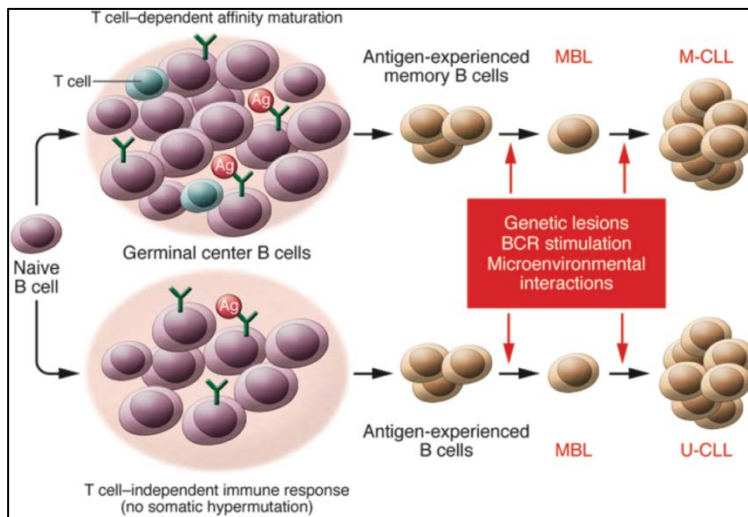
*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen 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 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, allerdings 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 [10]. Bei Patienten mit del17p liegt die ungünstigste Prognose innerhalb der CLL vor [2, 11]. 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 IGVH-Genen; U-CLL = CLL mit nicht mutierten IGVH-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, 13]. Neben der klinischen Untersuchung sollte abgeklärt werden, ob eine B-Symptomatik (unerklärliches Fieber, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten sechs 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>- abdominelle 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>

**Klinische Merkmale der CLL**

- Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auftreten
  - Gewichtsverlust
  - rezidivierende Infektionen
  - sekundäre Blutungen infolge von Thrombozytopenie und/oder
  - symptomatische Anämien

CLL: Chronische lymphatische Leukämie

Quelle: [1, 3, 13]

**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 Blutausschrieb gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukleoli [3, 14]. 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 [15]. 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 [16]. 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 [17].

**Stadieneinteilung und Prognose**

Die CLL gilt als unheilbare Erkrankung. Die Prognose bei der CLL richtet sich nach vielfältigen Faktoren, die abhängig sind von Patientencharakteristika (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) [13]. Die 10-Jahres Überlebensrate beträgt bei unter 70-Jährigen 65 % und bei 70 - 79-Jährigen 55 % [18].

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 [14]. 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) [14, 19].

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: [20-22]			

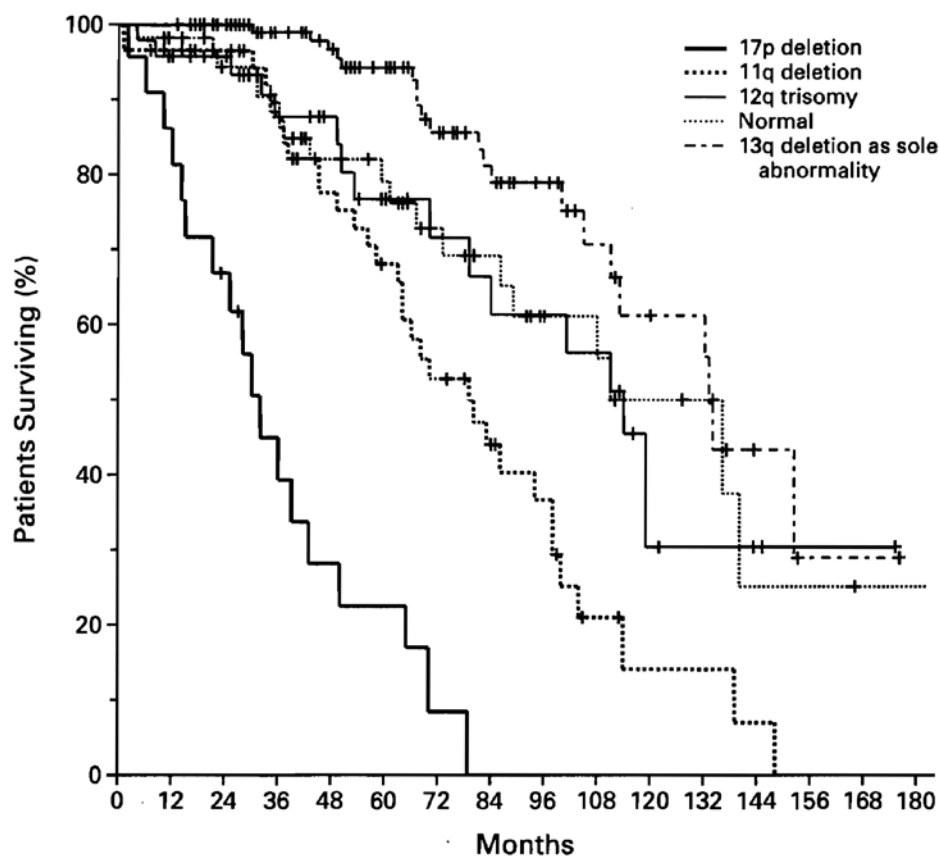
Neben dem Krankheitsstadium sind noch zahlreiche weitere Prognosefaktoren von Bedeutung, darunter Serummarker (z. B. Thymidinkinase,  $\beta_2$ -Mikroglobulin) sowie genetische Marker wie der IGVH-Mutationsstatus und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion, del11q) [15].

Abbildung 2 bildet die Überlebenskurven 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, 17, 23].

Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

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

CLL: Chronische lymphatische Leukämie  
Quelle: [17]



Quelle: [17]

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten mit CLL nach Mutationsstatus

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

Bei einer rezidivierenden-refraktären CLL liegt die 17p-Deletion deutlich häufiger als bei unbehandelter CLL vor, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die auf eine Chemotherapie basierende Behandlung selektiv zugunsten eines Wachstums resistenter Subklone mit 17p-Deletion wirkt [10, 24, 25]. Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihrer Abfolge [24-28]. Die Patientenpopulation mit del17p entspricht im Gegensatz zu den anderen aufgeführten Populationen nicht der Zielpopulation, da diese Patienten als nicht für eine Chemotherapie geeignet angesehen werden.

Etwa 50 % der CLL-Patienten weisen eine somatische Hypermutation der schweren Immunglobulinkette auf, die sog. IGVH-Mutation (IGVH, immunglobulin heavy-chain variable-region) [29]. CLL-Patienten ohne IGVH-Genmutationen haben eine ungünstige Prognose: Das langfristige progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sind im Vergleich zu Patienten mit mutierten IGVH-Genen kürzer [30].

ZAP-70 ist eine Protein-Tyrosinkinase, die an der zellulären Signalkette beteiligt ist. Funktionell sind die Zelloberflächenproteine CD38 und ZAP-70 miteinander verkoppelt und Mutationen in den Genen, die für diese Proteine kodieren, gehen ebenfalls mit einer schlechten Prognose einher [31, 32].

Außerdem wurde im Rahmen von klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serummarkers  $\beta_2$ -Mikroglobulin (B2M) und kürzerem progressionsfreien Überleben (PFS) sowie kürzerem Gesamtüberleben festgestellt [33].

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 [34].

Tabelle 3-4: 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 [34]  
 B2M:  $\beta_2$ -Mikroglobulin; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGVH: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette  
 Quelle: [34]

## Überblick über CLL-Therapien und Behandlungsziele

Patienten mit asymptomatischer CLL im Frühstadium sollten ohne Behandlung überwacht werden und erst behandelt werden, wenn sich krankheitsspezifische 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 Behandlung eingeleitet werden (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: 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; sechs Monaten</li> </ul>

IWCLL	Empfehlung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht</li> <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</math> zwei 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>
Entscheidungen bezüglich Zweitlinientherapie	Entscheidungen bezüglich der Zweitlinientherapie sollten sich auf dieselben Indikationen wie die Erstlinientherapie stützen. Patienten mit resistenter CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder Leukämiezellen, die die Mutation 17p-Deletion aufweisen, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an und überleben nur relativ kurz. Deshalb sollte diesen Patienten die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien, unter anderem mit allogener Stammzelltransplantation, angeboten werden.
ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HASCT: <i>Hämatopoetische Stammzelltransplantation</i> ; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> Quelle: [3]	

Grundsätzlich bleibt die CLL trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar. Auch zeichnet der natürliche Verlauf der Erkrankung sich durch wiederholte Rückfälle aus [35]. Bei einigen Patienten nimmt die Krankheit von Anfang an einen aggressiven Verlauf, was mit schlechten Therapieergebnissen einhergeht.

Das Ziel jedweder Behandlung ist die Vermeidung von Symptomen sowie das Verhindern krankheitsassoziierter Komplikationen (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 steht eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vordergrund. Damit verbunden ist auch das Ziel einer Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression und die Verlängerung des Zeitraums bis zur Folgetherapie (TTNT).

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 sind bei der Therapieentscheidung in der Erstlinien- und der Rezidiv-Therapie die folgenden Parameter zu berücksichtigen [36]:



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)

### **Therapieempfehlung für die Zielpopulation**

Entsprechend der Empfehlung des IWCLL [36] differenziert die Leitlinie der DGHO nach Behandlungslinie (Erstlinie bzw. Zweitlinie), Fitnessstatus (*fit*, *unfit* und *gebrechlich*) sowie genetischer Prädisposition (del17p/TP53 Mutation).

### **Erstlinientherapie**

Behandlung von Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen (*fitte Patienten*, „go-go“) ohne 17p-Deletion/TP53 Mutation:

Die internationale Phase III-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG, German CLL Study Group) verglich das Therapieregime Bendamustin + Rituximab mit einer Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab bei unbehandelten Patienten mit CLL. Das mediane Alter der in der Studie behandelten Patienten war mit 61,6 Jahren relativ jung verglichen mit dem medianen Erkrankungsalter aller CLL-Patienten von 72 Jahren [35]. Für die jüngeren fitten Patienten, die mit FCR behandelt wurden, zeigte sich eine höhere Rate an kompletten Remissionen und ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu BR. Allerdings nahmen bei den älteren, fitten Patienten die Myelotoxizität und die Infektionen unabhängig von der Art der Behandlung zu. Dies führte insgesamt zu einer häufigeren Dosisreduktion oder Therapieabbrüchen, so dass für Patienten > 65 Jahre eine ähnliche Rate an kompletten Remissionen und ein ähnliches progressionsfreies Überleben der beiden Vergleichsarme gezeigt wurde [37]. Insgesamt zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben für alle eingeschlossenen Patienten kein Unterschied zwischen einer FCR- und BR-Therapie [37].

Auf Basis dieser Ergebnisse wird für junge, fitte „go go“ Patienten, in einem Alter unter 66 Jahren FCR und für Patienten über 65 Jahre BR empfohlen [35].

Behandlung von Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen (*unfitte Patienten*, „*slow-go*“)  
ohne 17p-Deletion/TP53 Mutation:

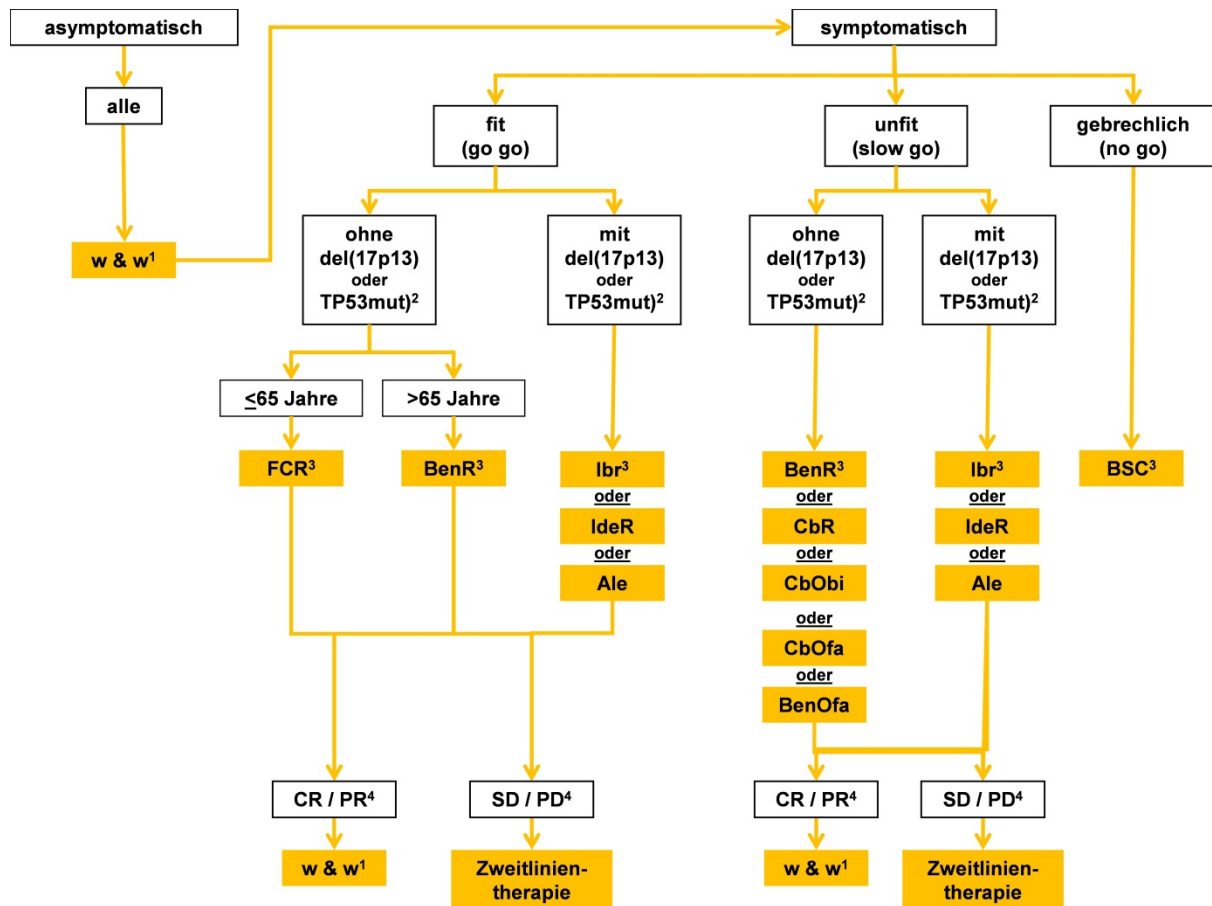
Alle für diese Patientenpopulation empfohlenen Kombinationstherapien basieren auf Bendamustin oder Chlorambucil, wobei an erster Stelle Bendamustin in Kombination mit Rituximab genannt wird. Des Weiteren werden Chlorambucil mit den anti-CD20-Antikörpern Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab und Bendamustin in Kombination Ofatumumab empfohlen [35].

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

Für Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand steht, unabhängig von der Behandlungslinie, die palliative, symptomlindernde Therapie im Vordergrund, die auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung enthalten kann [35].

Behandlung von Patienten mit 17p-Deletion/TP53 Mutation

Für Patienten mit del17p-Mutation wird, unabhängig von deren Fitnessstatus, keine klassische Chemo-Immuntherapie empfohlen. Patienten mit einer 17p-Deletion bzw. einer TP53-Mutation haben eine niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach klassischer Chemo- und Chemo-Immuntherapie, so dass aktuelle Therapieempfehlungen eine Behandlung mit Ibrutinib oder Alemtuzumab empfehlen [14]. Der Zusatznutzen von Ibrutinib in dieser Patientenpopulation wurde durch den G-BA in seinem Beschluss über die Nutzenwertung von Ibrutinib bestätigt [38]. Eine Behandlung mit der Kombination Idelalisib + Rituximab wird derzeit nach Aussage der *European Medicines Agency* (EMA) nur für Patienten empfohlen, die nicht für eine andere Therapie geeignet sind [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: [35]

Abbildung 3: DGHO-Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL

### Zweitlinientherapie und nachfolgende Rezidivtherapien bei Rückfall oder refraktärer CLL

Auch in der Zweitlinientherapie unterscheidet die DGHO in fitte, unfitte und gebrechliche Patienten. Das Progressionsrisiko (einschließlich genetischer Prädisposition) ist ein weiteres Differenzierungskriterium (Abbildung 3).

Sowohl bei fitten als auch bei unfitten Patienten fallen in die Gruppe der Patienten mit hohem Progressionsrisiko solche mit **Frührezidiv** sowie **refraktäre Patienten** (*Progressive Disease* oder *Stable Disease*) und Patienten mit Vorliegen einer **17p-Deletion** beziehungsweise **TP53-Mutation**. Diese Patienten weisen eine schlechte Prognose auf und werden auch als Hochrisikopatienten bezeichnet. Ihre mittlere Überlebenszeit beträgt nach Beginn der Salvage-Therapie ein bis zwei Jahre [35]. Als Salvage-Therapie wird die Umstellung der Therapie verstanden, wenn die vorherige Therapie nicht angeschlagen hat.

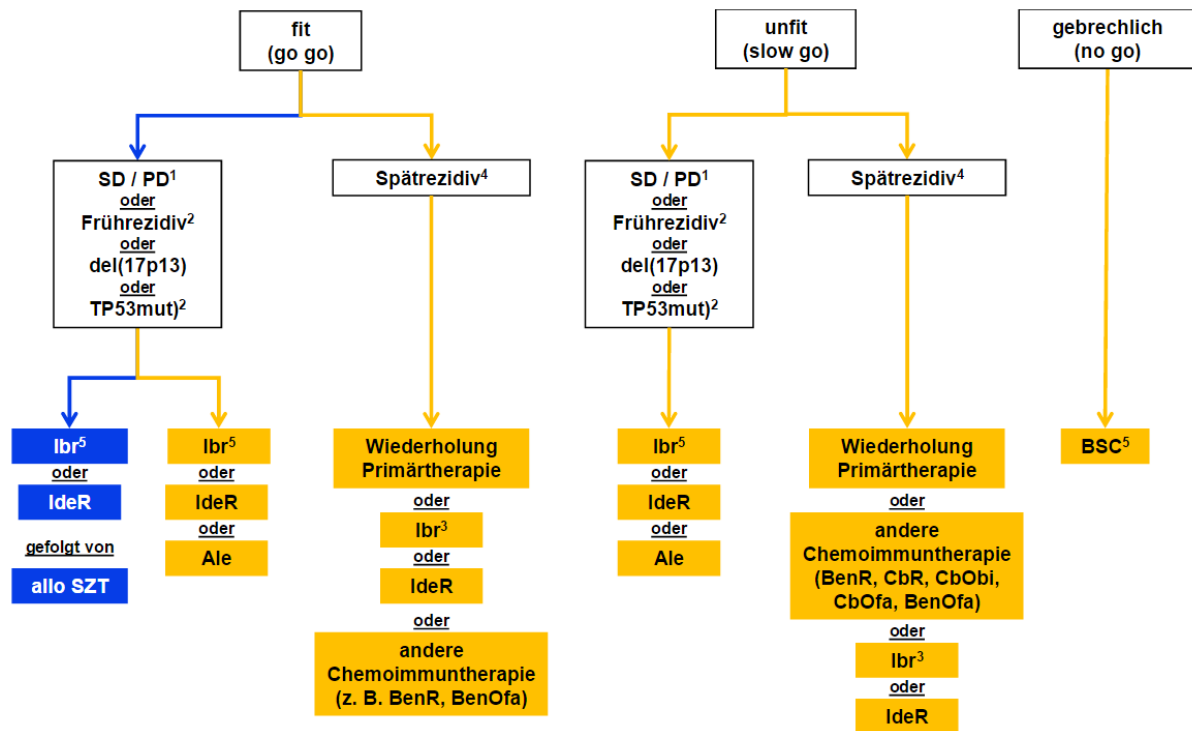
Für diese Patienten wird von der DGHO eine Behandlung mit Ibrutinib, eine Kombinationstherapie von Idelalisib + Rituximab oder Alemtuzumab bereits im ersten Rezidiv empfohlen [35]. Dieses Vorgehen wird ebenfalls in der *Clinical Practice Guidelines der European Society for Medical Oncology*, der sog. ESMO-Guideline, dargelegt, wobei die Empfehlung nicht auf das erste Rezidiv beschränkt ist. Als zusätzliche Optionen empfiehlt die ESMO-Leitlinie für Patienten ohne eine Deletion 17p/TP53-Mutation **Chemo-Immuntherapie-Kombinationen** sowie Behandlung mit B-Zell-Antagonisten im Rahmen klinischer Studien als Optionen. Für die folgenden Rezidiv-Therapien nach einem Kinaseinhibitor wird explizit einen Wechsel des Kinase-Inhibitors empfohlen [40]. Dementsprechend werden im Therapiealgorithmus der GCLLSG Kinase-Inhibitoren und Chemo-Immuntherapien als Therapieoptionen im Rezidiv genannt [41].

Als weitere Option für Patienten in gutem Allgemeinzustand wird in dieser Gruppe die Prüfung einer allogenen Blutstammzelltransplantation mit Abwägung individueller Risiken zur Konsolidierung nach initialem Ansprechen oder bei initial refraktärer Erkrankung als Rescue-Verfahren gelistet [35, 40].

Für fitte und unfitte Patienten ohne eine Deletion 17p/TP53-Mutation mit **Spätrezidiv** nach Primärtherapie wird an erster Stelle **die erneute Verwendung desselben Regimes** empfohlen [35, 40].

Nach Empfehlung der DGHO wird als **Primärtherapie für „fitter Patienten“** ohne eine del(17p13)- bzw. eine TP53-Mutation, die **unter  $\leq 65$  Jahre alt sind, eine Therapie mit FCR** empfohlen. **Für fitte Patienten** ohne Mutation, **die hingegen  $> 65$  Jahre alt sind, wird die Kombinationstherapie BR empfohlen**. Als Wiederholung der Primärtherapie kommen somit bei fitten Patienten FCR und BR in Betracht. Bei unfitten Patienten wird FCR bereits in der Ersttherapie nicht empfohlen und ist daher in der Zweittherapie keine Wiederholungsoption.

Neben der Wiederholung der Primärtherapie empfiehlt die DGHO-Leitlinie für fitte Patienten Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab oder den Einsatz weiterer Chemo-Immuntherapien, wobei hier an erster Stelle die Kombination Bendamustin + Rituximab aufgeführt wird. Die Empfehlungen für unfitte Patienten lauten gleich, wobei in der Reihenfolge andere Chemotherapien vor dem Einsatz von Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab aufgeführt werden (Abbildung 4) [35].



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung;

<sup>2</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren;

<sup>3</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

<sup>4</sup> Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren;

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

Abbildung 4: Zweitlinientherapie der CLL

Quelle: [35]

Die ESMO-Leitlinie nennt ebenfalls für das Spätrezidiv nach initialer Chemo-Immunitherapie alternativ zur Wiederholung der Primär-Therapie für „*unfitte-Patienten*“ ein Wechsel zu BR oder einem B-Zell-Rezeptor Inhibitor (Ibrutinib, Idelalisib) und für „*fitte-Patienten*“ ein Wechsel zu BR, FCR oder einem B-Zell-Rezeptor Inhibitor [14].

Für das Früh- und das Spätrezidiv gilt gleichermaßen, dass im zweiten und den folgenden Rezidiven, die Dauer des Ansprechens zunehmend kürzer ausfällt, so dass ein hoher Bedarf nach alternativen effektiven Therapien besteht [14, 35].

Bei der Therapiewahl ist neben der Wirksamkeit die Berücksichtigung behandlungsbedingter Komplikationen ein entscheidender Aspekt. Die häufigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit bei CLL-Patienten sind Infektionen, hauptsächlich infolge einer Hypogammaglobulinämie [42, 43]. Die Behandlung mit Immunsuppressiva wie Purinanaloga (z. B. Fludarabin) erhöht mit der Zeit das Infektionsrisiko, insbesondere bei stark vorbehandelten Patienten mit aktiver Erkrankung und limitiert dadurch deren Verwendung in der Rezidivtherapie [42].

**Abschließend lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Chemo-Immuntherapien für die Behandlung der rezidierten/refraktären CLL grundsätzlich als geeignet angesehen werden. Nur für zwei Patientengruppen wird der Einsatz klassischer Chemo-Immuntherapien übereinstimmend nicht empfohlen: gebrechliche Patienten (*no go*), für die eine Therapie mit *Best-Supportive-Care* (BSC) empfohlen wird, und Patienten mit Deletion 17p, für die nur die neuen Kinaseinhibitoren (Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab) oder Alemtuzumab empfohlen werden.**

**Innerhalb der empfohlenen Chemo-Immuntherapien nimmt die Kombination Bendamustin + Rituximab eine führende Rolle ein.** Es wird nicht nur als Wiederholungstherapie einer Erstlinientherapie empfohlen sondern steht auch an erster Stelle, wenn eine Umstellung von der vorangegangenen auf eine neue Chemo-Immuntherapie vorgenommen wird.

### **Evidenzlage**

Grundsätzlich ist die klinische Evidenz aus prospektiven Studien zu allen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Chemo-Immuntherapien für rezidierte/refraktäre CLL-Patienten als äußerst limitiert anzusehen (Tabelle 3-6). Insbesondere fehlen vergleichende Daten zum Überleben.

Eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens ist in der Studie von Robak für die Hinzunahme von Rituximab zu FC belegt. Bendamustin ( $70 \text{ mg/m}^2$  i. v., Tag eins und zwei alle vier Wochen, Zyklus 1-6) in Kombination mit Rituximab wurde mit Chlorambucil ( $10 \text{ mg/m}^2$  p. o. Tag eins bis sieben alle vier Wochen, bis zu zwölf Zyklen) mit Rituximab verglichen. Für die Leblond-Studie liegen nur Ergebnisse zum Ansprechen vor; Ergebnisse zum progressionsfreien- oder Gesamtüberleben sind nur für die Subgruppe der Erstlinienpatienten, aber nicht für die Subgruppe der Patienten mit einer Vortherapie publiziert [44-46]. Auch für die von Hillmen publizierte Studie gibt es keine Überlebensdaten, sondern nur Angaben zum Ansprechen. Damit lassen sich aus den vorhandenen Studien keine Angaben zum Gesamtüberleben entnehmen. Dies zeigt, dass die Evidenzlage nicht nur im Allgemeinen, sondern insbesondere auch hinsichtlich der Überlebensdaten limitiert ist.

Tabelle 3-6: Ansprechraten und PFS bei therapieerfahrenen CLL-Patienten für zugelassene Therapieregime vergleichender prospektiver Studien mit Chemo-Immuntherapien

Referenz	Therapie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Vortherapien (Median)	Gesamtansprechen (%)	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)
Robak 2010 [47]	Fludarabin/ Cyclophosphamid vs. Fludarabin/ Cyclophosphamid/ Rituximab	FC = 276 FC-R = 276	1	58,0 vs. 69,9 (p = 0,0034)	20,6 vs. 30,6 (p = 0,0002)	52 vs. n. e. p = NS
Hillmen 2011 [48]	Fludarabin/ Cyclophosphamid/ Mitoxantron +/- Rituximab	FCM: 26 FCM-R: 26	2	58 vs. 65 p = n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Leblond 2012 [44]	Bendamustin/ Rituximab vs. Chlorambucil/ Rituximab	2nd line: BR: 31 Clb-R: 34	1	89 vs. 83 (p = n. s.)	n. b. <sup>b</sup>	n. b. <sup>b</sup>

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; n. s.: nicht signifikant

a: No formal statistical comparisons are presented for the endpoints as the trial was not designed to have the power to test for a clinically relevant difference between the arms [47].

b: Auswertungen zur Subgruppe der Patienten mit einer Vortherapie werden nicht berichtet [44-46]

**Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Evidenzlage für alle von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Kombinationstherapien als äußerst limitiert anzusehen ist. Dennoch nimmt BR einen übergeordneten Stellenwert in den Leitlinien als auch der klinischen Versorgung ein. Nachfolgend werden Registerdaten angeführt um die Relevanz bzw. den Stellenwert von BR im Vergleich zu den anderen beiden Kombinationstherapien in der deutschen Regelversorgung darzustellen.**

### Rezidivtherapie in der deutschen Regelversorgung

Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bzw. die Rolle von BR in der klinischen Versorgungsrealität darzulegen, werden nachfolgend Registerdaten angeführt, die die Relevanz der Kombinationstherapie BR in der klinischen Versorgung zum Ausdruck bringen.

Die Daten aus deutschen klinischen Registern belegen, dass die Empfehlungen der Leitlinien in der klinischen Routine in Deutschland entsprechend umgesetzt werden. BR und FCR dominieren die Versorgung von CLL-Patienten sowohl in der Erstlinien- als auch in der Rezidivtherapie. BR wird dabei deutlich häufiger als FCR eingesetzt. Die Kombinationstherapie Clb-R hat eine nachgeordnete Relevanz.

Eine Analyse von in onkologisch-hämatologischen Schwerpunktpraxen erhobenen Routinedaten von 860 Patienten mit CLL aus dem Zeitraum von Mai 2009 und August 2013 ergab, dass die Therapie mit BR mit einem Anteil von 56 % gefolgt von FCR (22 %) die häufigste Therapieform in der Primärtherapie darstellt. Angaben zu einer Therapie mit Clb + R lassen sich der Publikation nicht entnehmen. Es wird nur allgemein ein Anteil von 7 % für eine Therapie mit Chlorambucil ausgewiesen, der jedoch keine Rückschlüsse auf die Art der Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) zulässt [49].

In der Zweilinietherapie ist BR ebenfalls mit 55 % die häufigste Therapie gefolgt von FCR mit 11 % und Chlorambucil mit 6 % [49].

Zusätzlich zu den bereits publizierten Ergebnissen aus der Regelversorgung von CLL-Patienten ergänzen drei von Janssen-Cilag in Auftrag gegebene Analysen klinischer Register das Bild:

**A. Die Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)** erhebt im Rahmen eines nicht-interventionellen, prospektiven Registers Daten zum Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten der ärztlichen Routineversorgung in Kliniken und hämatologischen Praxen.

Eine Analyse von 650 Patienten mit Erstlinientherapie und 249 Patienten mit Zweitlinientherapie zeigte folgendes Ergebnis:

In der Primärtherapie stellen BR mit 32,9 % und FCR mit 24,5 % der Patienten die häufigsten Therapien in der Erstlinie dar, gefolgt von Chlorambucil-Monotherapie (10,9 %) sowie FC (8,6 %).

Wenn man die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Kombinationstherapien „BR, FCR und Clb-R“ auf 100 % normiert, ergibt sich die folgende Verteilung für die Rezidivsituation:

Im ersten und zweiten Rezidiv war BR mit (69,5 bzw. 66,7 %) wiederum die häufigste Therapie, gefolgt von FCR (24,6 bzw. 26,7 %) und Chlorambucil (5,9 bzw. 6,7 %), wobei bei den Angaben zu Chlorambucil nicht konkretisiert wird, ob sich diese auf eine Mono- oder Kombinationstherapie beziehen [50].

## **B. Daten aus weiteren klinischen Registern**

Das Tumorregister *Lymphatische Neoplasien* ist eine offene, multizentrische, prospektive, klinische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (Register), das von iOMEDICO konzipiert und in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz *Maligne Lymphome* und dem Arbeitskreis *Klinische Studien* durchgeführt wird. Im Fokus steht die medikamentöse Behandlung lymphatischer Neoplasien durch niedergelassene Hämatologen und Onkologen in Deutschland.

Eine aktuelle Analyse der Registerdaten hat ebenfalls bestätigt, dass BR mit 51 % in der Primärtherapie und 49,1 % im ersten Rezidiv die häufigste Therapie ist [51].



Ergebnisse des nicht-interventionellen klinischen Registers des GERMANONCOLOGY-Netzwerks onkologischer Praxen liefern für die Therapie in den Jahren 2015 und 2016 folgendes Bild:

In der Primärtherapie stellen BR mit 47 % und FCR mit 13 % der Patienten die häufigsten Therapien an allen dokumentierten Therapien in der Erstlinie dar.

Im ersten Rezidiv war BR mit 36 % wiederum die häufigste Therapie, gefolgt von FCR mit 13 % [52].

Wie zitiert, empfiehlt die DGHO-Leitlinie im Spätrezidiv eine Wiederholung der Primärtherapie.

Eine weitere Analyse der Daten des Tumorregisters *Lymphatische Neoplasien* hat allerdings ergeben, dass eine Wiederholung der Primärtherapie nach einer FCR-Primärtherapie in der klinischen Routine nicht etabliert ist. Stattdessen erhalten 61,9 % der Patienten im ersten Rezidiv eine BR-Therapie und nur 4,8 % der Patienten erneut FCR [51].

Dagegen erhielten 42,6 % der Patienten mit einer BR-Primärtherapie im ersten Rezidiv erneut BR [51].

**Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unter Berücksichtigung aller verfügbaren Quellen, die sowohl publizierte als auch eigens initiierte Registeranalysen umfassen, BR die häufigste Kombinationstherapie in der Versorgungslandschaft für die Zielpopulation darstellt. Damit ist BR als geeigneter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.**

### **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 unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung und Überlebenszeitverlängerung ist.

Aufgrund der mit einer CLL einhergehenden Zytopenien und der eingeschränkten Produktion von normalem 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, das im fortgeschrittenen Krankheitsstadium infolge des zunehmenden Knochenmarksbefalls und/oder zytotoxischer Therapien noch weiter zunimmt. Weiter scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit neueren Purinanaloga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen [53].

Obwohl in der Rezidiv-Therapie das progressionsfreie Überleben durch Chemo-Immuntherapien verbessert werden kann, sind Rezidive zu erwarten und unausweichlich. Dabei nimmt die Anzahl der Remissionen, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Therapie von Rezidiv zu Rezidiv infolge einer zunehmenden Chemotherapie-Resistenz ab. Für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL bieten die etablierten Therapien also bislang nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten, so dass neuere Mono- und Kombinationstherapien benötigt werden, um die zunehmende Resistenz gegenüber den etablierten Chemotherapien zu durchbrechen. Die klassischen chemo-immuntherapeutischen Optionen bleiben aber im Spektrum der Rezidiv-Therapie eine wichtige Option.

Aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien mit einer Chemo-Immuntherapie haben die neueren Substanzen wie Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab bei vorbehandelten Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, ihren Zusatznutzen noch nicht nachweisen können, auch wenn die Daten aus klinischen Studien einen Vorteil im Überleben sowie im Bereich Morbidität zeigen, ohne das Nebenwirkungsprofil dabei zu verschlechtern. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass für diese unheilbare Krankheit weiter ein hoher Bedarf an effektiven und verträglichen Therapien besteht.

Der **therapeutische Bedarf** bei vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ergibt sich in erster Linie aus der **begrenzten Anzahl therapeutischer Möglichkeiten**, die zudem aufgrund ihrer **Nebenwirkungen** nicht für alle Patienten infrage kommen und die **das Überleben** der Patienten signifikant **verlängern**.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Der oben skizzierte therapeutische Bedarf vorbehandelter Patienten mit einer CLL soll durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie gedeckt werden.

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 einzunehmende Substanz mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber den bisherigen eher unspezifisch wirkenden Chemotherapien und den intravenös zu applizierenden Immuntherapien bestehend aus Antikörpern.

Die in Studiendaten zur Einzelsubstanz gegenüber Ofatumumab gezeigten Vorteile im progressionsfreien- und Gesamtüberleben bei guter Verträglichkeit haben dazu beigetragen, dass Ibrutinib schon heute einen hohen Stellenwert in den Leitlinien und der Therapie von vorbehandelten CLL-Patienten hat. Mit der erweiterten Zulassung als Kombinationstherapie können vorbehandelte Patienten nunmehr auch von den Vorteilen einer Ibrutinib + BR-Kombinationstherapie profitieren. Bislang hat der G-BA den Zusatznutzen von Ibrutinib als Monotherapie in der Zielpopulation aus formalen Gründen wegen fehlender direkter Vergleichsstudien gegenüber der für dieses Anwendungsgebiet festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Chemotherapie) noch nicht anerkannt.

Zurzeit hat die Kombination von Bendamustin + Rituximab (BR) bei vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, den Hauptanteil der Versorgung an den zugelassenen Therapien. Aufgrund fehlender Daten für vorbehandelte Patienten insgesamt ist der Überlebensvorteil dieser Kombinationstherapie noch unklar. Durch die Hinzunahme von Ibrutinib zu BR soll ein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Gabe von BR erreicht werden, ohne dabei mit einer erhöhten Toxizität assoziiert zu sein.

Für die Kombinationstherapie Ibrutinib + BR liegt eine direkt vergleichende Studie gegenüber einer Chemo-Immuntherapie (BR) vor. Mittels dieser Studie soll der Nachweis erbracht werden, dass ***Ibrutinib mit seiner überlebensverlängernden Eigenschaft zur Deckung des therapeutischen Bedarfs beitragen 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.*

Die Prävalenz und Inzidenz der CLL kann aus den für Deutschland verfügbaren Daten nicht präzise bestimmt werden, da eine Vollerfassung der CLL-Fälle in Deutschland bisher noch nicht implementiert wurde. Eine Hochrechnung epidemiologischer Daten aus den Landeskrebsregistern ist zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz nicht geeignet, da sich diese innerhalb Deutschlands erheblich unterscheiden und nur in 50 % der Landeskrebsregister eine vollständige Erfassung der Fälle verfügbar ist [54].

Die aktuellen Daten vom Robert Koch-Institut (RKI) liegen in aggregierter Form vor und werden im Folgenden nach Geschlechtern getrennt angegeben. Männer weisen im Vergleich zu Frauen eine höhere Inzidenz aller Leukämien und einen höheren Anteil der CLL an den verschiedenen Leukämieformen auf [54]. Der Anteil der CLL an allen Leukämieformen wird vom RKI mit 40 % bei Männern und 36 % bei Frauen angegeben (Tabelle 3-7). Diese Anteile werden den folgenden Berechnungen zugrunde gelegt.

Tabelle 3-7: Anteil verschiedener Leukämieformen an allen Leukämien

	ALL <sup>a</sup>	CLL <sup>b</sup>	AML <sup>c</sup>	CML <sup>d</sup>	Sonstige <sup>e</sup>
<b>Männer</b>	7 %	40 %	20 %	8 %	24 %
<b>Frauen</b>	8 %	36 %	23 %	9 %	24 %

a: Akute Lymphatische Leukämie (C91.0); b: Chronische Lymphatische Leukämie (C91.1); c: Akute Myeloische Leukämie (C92.0); d: Chronische Myeloische Leukämie (C92.1); e: inkl. ungenau bezeichnete Leukämieformen  
Quelle: [54]

### Inzidenz

Die Inzidenz der CLL wird auf Basis der RKI-Daten zur Inzidenz aller Leukämieformen (ICD-10 C91-C95) berechnet. Für die Berechnung der Inzidenz der CLL wird für Männer ein Anteil von 40 % und für Frauen ein Anteil von 36 % an allen Leukämieformen zugrunde gelegt. In Tabelle 3-9 ist die Schätzung der Inzidenz der CLL (ICD-10 C91.1) von 1999 bis 2012 angegeben. In diesem Zeitraum ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern relativ stabil geblieben, die Anzahl der neu diagnostizierten Leukämiepatienten jedoch aufgrund des demografischen Wandels in Deutschland leicht angestiegen (1,21 % pro Jahr im Mittel, Tabelle 3-8).

Für 2016 prognostiziert das RKI 7.600 inzidente Männer und 5.900 inzidente Frauen mit einer Leukämie. Daraus errechnet sich eine Inzidenz von insgesamt 5.244 CLL-Patienten (2.124 Frauen und 3.120 Männer) in 2016. Diese Schätzung entspricht auch den Angaben zur Inzidenz der CLL in der aktuellen DGHO-Leitlinie [35].

### Prävalenz

Die Prävalenz der CLL wird auf Basis der RKI-Daten zur 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämieformen (ICD-10 C91-C95) berechnet. Für die Berechnung der Prävalenz der CLL wird für Männer ein Anteil von 40 % und für Frauen ein Anteil von 36 % an allen Leukämieformen zugrunde gelegt. In Tabelle 3-11 ist die Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz der CLL (ICD-10 C91.1) von 2004 bis 2012 angegeben. In diesem Zeitraum ist die 5-Jahres-Prävalenz, aufgrund der steigenden Inzidenz und gleichzeitig rückläufigen altersstandardisierten Sterberaten von Leukämiepatienten, kontinuierlich gestiegen (1,65 % im Mittel).

Da das RKI keine Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz in 2016 macht, wird diese unter der Annahme der mittleren jährlichen Steigerung von 1,65 % geschätzt. Daraus lassen sich 17.509 Frauen und 24.235 Männer mit einer Leukämie in 2016 berechnen. Bezogen auf den Anteil der CLL-Patienten, errechnen sich daraus insgesamt 15.997 CLL-Patienten (6.303 Frauen und 9.694 Männer) in 2016. Diese Angaben unterschätzen die Prävalenz der CLL-Patienten tendenziell, da zehn Jahre nach Diagnosestellung noch ca. ein Drittel der Patienten lebt [54].

Tabelle 3-8: Inzidenz aller Leukämieformen von 1999 bis 2012

<b>Jahr</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>Gesamt<sup>a</sup></b>	<b>Veränderung p.a.<sup>a</sup></b>
1999	5109	5747	10856	-
2000	5385	5768	11153	2,74 %
2001	5483	5951	11434	2,52 %
2002	5335	6258	11593	1,39 %
2003	5295	6575	11870	2,39 %
2004	5539	6534	12073	1,71 %
2005	5780	6770	12550	3,95 %
2006	5657	7049	12706	1,24 %
2007	5676	6903	12579	-1,00 %
2008	5608	7069	12677	0,78 %
2009	5638	7254	12892	1,70 %
2010	5526	7280	12806	-0,67 %
2011	5837	7517	13354	4,28 %
2012	5462	7185	12647	-5,29 %

a: eigene Berechnung  
p.a.: *per annum*  
Quelle: eigene Berechnung, basierend auf RKI-Daten 2015 [54]

Tabelle 3-9: Inzidenz der CLL (C91.1) von 1999 bis 2012

<b>Jahr</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>Gesamt</b>
1999	1839	2299	4138
2000	1939	2307	4246
2001	1974	2380	4354
2002	1921	2503	4424
2003	1906	2630	4536
2004	1994	2614	4608
2005	2081	2708	4789
2006	2037	2820	4856
2007	2043	2761	4805

2008	2019	2828	4846
2009	2030	2902	4931
2010	1989	2912	4901
2011	2101	3007	5108
2012	1966	2874	4840
Quelle: eigene Berechnung, basierend auf RKI-Daten 2015 [54]			

Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämieformen von 2004 bis 2012

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt <sup>a</sup>	Veränderung p.a. <sup>a</sup>
2004	15485	18833	34318	-
2005	15604	19726	35330	2,95 %
2006	16011	20407	36418	3,08 %
2007	16185	20604	36789	1,02 %
2008	16442	21281	37723	2,54 %
2009	16347	21761	38108	1,02 %
2010	16272	21957	38229	0,32 %
2011	16558	22240	38798	1,49 %
2012	16400	22700	39100	0,78 %
a: eigene Berechnung p.a.: <i>per annum</i> Quelle: eigene Berechnung, basierend auf RKI-Daten 2015 [54]				

Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz der CLL (C91.1) von 2004 bis 2012

Jahr	Weiblich (36 %)	Männlich (40 %)	Gesamt
2004	5575	7533	13108
2005	5617	7890	13508
2006	5764	8163	13927
2007	5827	8242	14068
2008	5919	8512	14432
2009	5885	8704	14589
2010	5858	8783	14641
2011	5961	8896	14857
2012	5904	9080	14984
Quelle: eigene Berechnung, basierend auf RKI-Daten 2015 [54]			

*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.*

Die Änderungen der Inzidenz basieren auf der Annahme, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern wie zuvor beschrieben relativ stabil bleibt. Die Anzahl der neu diagnostizierten Leukämiepatienten steigt jedoch aufgrund des demografischen Wandels in Deutschland weiterhin leicht um 1,21 % (mittlere Steigerung von 1999 bis 2012) pro Jahr an. Daraus errechnet sich eine Inzidenz von insgesamt ca. 5.600 CLL-Patienten in 2021 [Tabelle 5-Jahres-Prognose zur Inzidenz der CLL].

Tabelle 3-12: 5-Jahres-Prognose der Inzidenz der CLL (C91.1)

<b>Jahr</b>	<b>Weiblich (36 %)</b>	<b>Männlich (40 %)</b>	<b>Gesamt</b>
2016	2124	3120	5244
2017	2150	3158	5307
2018	2176	3196	5372
2019	2202	3235	5437
2020	2229	3274	5503
2021	2256	3313	5569

Quelle: eigene Berechnung, basierend auf RKI-Daten 2015 [54]

Die 5-Jahres-Prognose der Prävalenz basiert auf der Annahme, dass aufgrund der weiterhin steigenden Inzidenz und gleichzeitig rückläufigen altersstandardisierten Sterberaten von Leukämiepatienten, diese kontinuierlich um 1,65 % (mittlere Steigerung von 2004 bis 2012) pro Jahr steigt. Daraus errechnet sich eine 5-Jahres-Prävalenz von ca. 17.000 CLL-Patienten in 2021 (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: 5-Jahres-Prognose der Prävalenz der CLL (C91.1)

<b>Jahr</b>	<b>Weiblich (36 %)</b>	<b>Männlich (40 %)</b>	<b>Gesamt</b>
2016	6303	9694	15997
2017	6407	9854	16261
2018	6513	10016	16529
2019	6620	10181	16801
2020	6729	10349	17078
2021	6840	10520	17360

Quelle: eigene Berechnung, basierend auf RKI-Daten 2015 [54]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz- oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) indiziert zur Therapie vorbehandelter erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	1.728 bis 6.452	1.500 bis 5.600

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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.



Eine präzise Schätzung, wie hoch der Anteil der CLL-Patienten ist, die rezidivierend oder refraktär und für eine Chemotherapie geeignet sind, kann aus den Angaben zur Prävalenz und Inzidenz nicht berechnet werden, da valide Angaben hinsichtlich des Anteils rezidivierender oder refraktärer Patienten nicht verfügbar sind. Die im vorliegenden Dossier berechnete Prävalenz von 15.997 CLL-Patienten ist mit den vom G-BA beschlossenen Angaben zur Prävalenz dieser Zielpopulation konsistent, da die Zielpopulation eine Teilpopulation der prävalenten CLL-Patienten bildet. Im Beschluss des G-BA zu Ibrutinib vom 21. Juli 2016 wird die Zielpopulation 1a) für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, mit ca. 1.500 bis 5.600 Patienten angegeben [38]. Da die Zielpopulation im vorliegenden Dossier der im Beschluss genannten Zielpopulation 1a) entspricht, wird die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Dossier mit ca. 1.500 bis 5.600 angegeben. Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde ein Anteil von 86,79 % GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung zugrunde gelegt [55, 56].

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015

	2015
Gesamtbevölkerung in Deutschland	81.292.400
GKV-Versicherte insgesamt	70.701.754
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	86,79
Quelle: [55, 56]	

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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®)	IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Hinweis, beträchtlich	1.500 bis 5.600

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Grundsätzlich besteht für alle in der vorherigen Tabelle angegebenen Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets.

### **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 Pubmed, 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 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 zur Ermittlung der Epidemiologie der CLL bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Daten des Gesundheitswesens 2015“ des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen [55]. Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen [56].

### 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 RY. 2012. Chronic lymphocytic leukemia. *Dis Mon* 58(4): 153-167.
2. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H & Stilgenbauer S. 2010. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews. Cancer* 10(1): 37-50.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ & International Workshop on Chronic Lymphocytic L. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12): 5446-5456.
4. Müller-Hermelink N, Braumüller H, Pichler B, Wieder T, Mailhammer R, Schaak K, Ghoreschi K, Yazdi A, Haubner R, Sander CA, Mocikat R, Schwaiger M, Forster I, Huss R, Weber WA, 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 AC & 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 SH, Harris NL, Pileri S, Stein H & Jaffe ES. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117(19): 5019-5032.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA & Bloomfield CD. 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. 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.
11. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, Dabusti M, Cibien F, Daghia G, Sofritti O, Vigiore GM & Rigolin GM. 2009. Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports* 3(3): 86-90.
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. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, 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.
14. 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.
15. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE, Fisher RI, Glenn MJ, Harris NL, Hoppe RT, Horwitz SM, Kelsey CR, Kim YH, Krivacic S, LaCasce AS, Nademanee A, Porcu P, Press O, Rabinovitch R, Reddy N, Reid E, Saad AA, Sokol L, Swinnen LJ, Tsien C, Vose JM, 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.
16. Dronca RS, Jevremovic D, Hanson CA, Rabe KG, Shanafelt TD, Morice WG, Call TG, Kay NE, Collins CS, Schwager SM, Slager SL & Zent CS. 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.
17. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M & Lichter P. 2000. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343(26): 1910-1916.
18. 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.
19. Yee KW & O'Brien SM. 2006. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 81(8): 1105-1129.
20. Binet JL, 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 MT, Monconduit M, Belabbès S & Gremy F. 1981. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48(1): 198-206.
21. Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, Beral HM, Natali JC, Raphael M, Nizet B & Follezou JY. 1977. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 40(2): 855-864.
22. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN & Pasternack BS. 1975. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46(2): 219-234.
23. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ & Stilgenbauer S. 2012. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* 119(18): 4101-4107.

24. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, Sougnez C, Stewart C, Sivachenko A, Wang L, Wan Y, Zhang W, Shukla SA, Vartanov A, Fernandes SM, Saksena G, Cibulskis K, Tesar B, Gabriel S, Hacohen N, Meyerson M, Lander ES, Neuberg D, Brown JR, Getz G & Wu CJ. 2013. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 152(4): 714-726.
25. Rosenwald A, Chuang EY, Davis RE, Wiestner A, Alizadeh AA, Arthur DC, Mitchell JB, Marti GE, Fowler DH, Wilson WH & Staudt LM. 2004. Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response. *Blood* 104(5): 1428-1434.
26. Hillmen P. 2011. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 104-109.
27. Maddocks KJ & Lin TS. 2009. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2: 29.
28. Stilgenbauer S & Zenz T. 2010. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 481-488.
29. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai K, Rassenti LZ, Kipps TJ, Dighiero G, Schroeder HW, 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.
30. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG & Hernandez-Rivas JM. 2013. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet* 206(3): 49-62.
31. Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S, Bergui L, D'Arena G, Bonello L, Omede P, Scatolini M, Jaksic O, Chiorino G, Efremov D & Malavasi F. 2007. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential. *Blood* 110(12): 4012-4021.
32. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, Klün-Nelemans JC, 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.
33. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, Else M, Matutes E, Catovsky D & Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group UKNCRI. 2010. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 95(10): 1705-1712.
34. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, Bauer K, Malchau G, Rabe KG, Stilgenbauer S, Dohner H, Jager U, Eckart MJ, Hopfinger G, Busch R, Fink AM, Wendtner CM, Fischer K, Kay NE & Hallek M. 2014. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 124(1): 49-62.

35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie-Leitlinie. Zugriff 13.09.2016. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>
36. Hallek M. 2015. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 90(5): 446-460.
37. Eichhorst B, Fink AM, 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 CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Bottcher S, Hallek M, international group of i & German CLLSG. 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*.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. 21.07.2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib.
39. European Medicines Agency 2016. Zydelig: Opinion of the CHMP in relation to an evaluation under Article 20 of Regulation. Zugriff 13.09.2016. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/smops/Positive/human\\_smop\\_000938.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/smops/Positive/human_smop_000938.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)
40. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C & Committee EG. 2015. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5: v78-84.
41. Cramer P, Hallek M & Eichhorst B. 2016. State-of-the-Art Treatment and Novel Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncol Res Treat* 39(1-2): 25-32.
42. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D, Institute UKNCR, Haematological Oncology Clinical Studies G & Group NCW. 2008. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 111(4): 1820-1826.
43. Desai S & Pinilla-Ibarz J. 2012. Front-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 19(1): 26-36.
44. Leblond V. 2012. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: Interim results of a Phase IIIb study (MaBLLe). *Blood* 120(2744).
45. Michallet A, Aktan M, Schuh A, Widenius T, Johansson P, Raposo J, Meddeb B, Moreno C, Hiddemann W, Bernhardt A, Kellershohn K, Messeri D, Osborne S & Leblond V. 2016. XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2015 6-9 September 2015 Sydney, Australia. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. , *Leuk Lymphoma*. 56 Suppl 1: 149.

46. ClinicalTrials.gov 2016. A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe). Zugriff 15.09.2016.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01056510?sect=X90156#outcome3>
47. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger MK & Moiseev SI. 2010. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 28(10): 1756-1765.
48. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, Kennedy DB, Fegan C, Milligan DW, Radford J, Mercieca J, Dearden C, Ezekwili R, Smith AF, Brown J, Booth GA, Varghese AM, Pocock C & Sub-Group NC. 2011. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 152(5): 570-578.
49. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, Hartmann H & Marschner N. 2015. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol* 33(1): 15-22.
50. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLSG). 2016. Register zum Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten der ärztlichen Routineversorgung in Kliniken und hämatologischen Praxen: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL in Deutschland.
51. iOMEDICO. 2016. Tumorregister Lymphatische Neoplasien: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL in Deutschland.
52. German Oncology. 2016. Distribution of Regimen for Patients with B-CLL.
53. Wadhwa PD & Morrison VA. 2006. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 33(2): 240-249.
54. Robert Koch-Institut. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile)
55. 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)
56. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland. Zugriff 08.06.2016. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3C3FC6EE106F5BB8385378CB3EFD4269.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&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=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=starten)

### 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 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-14 bis 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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®) + Bendamustin + Rituximab [1, 2]	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	Kontinuierlich (Ibrutinib) bzw. in Zyklen (Bendamustin, Rituximab)	365 Behandlungstage (Ibrutinib) + 6 Zyklen à 28 Tage (Bendamustin + Rituximab)	365 Behandlungstage; Gabe einmal täglich (Ibrutinib) Pro Zyklus: - Bendamustin: 2 - Rituximab: 1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab [3-5]	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: - Fludarabin: 3 - Cyclophosphamid: 3 - Rituximab: 1
Rituximab + Chlorambucil [4, 6]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: - Chlorambucil: 2 - Rituximab: 1
Bendamustin + Rituximab [4, 7]		In Zyklen	6 Behandlungszyklen à 28 Tage	Pro Zyklus: - Bendamustin: 2 - Rituximab: 1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

In Tabelle 3-17 werden der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 zu Grunde 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 in Kombination mit Bendamustin + Rituximab**

In der Kombinationstherapie Ibrutinib mit Bendamustin + Rituximab (BR) wird Ibrutinib im Rahmen der Dauertherapie täglich oral in einer Menge von 420 mg gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zu Grunde gelegt [2]. Bendamustin und Rituximab werden über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Im ersten Zyklus wird Rituximab an Tag 0<sup>1</sup> in einer Dosierung 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 [1, 4, 7].

### **Behandlungsmodus FCR**

Die Kombinationstherapie 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 ersten Zyklus<sup>1</sup> mit 375 mg/m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche), ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Fludarabin wird in der Dosis von 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<sup>1</sup> intravenös verabreicht. Folglich wird Rituximab an einem Tag, Fludarabin und Cyclophosphamid an drei Tagen pro Zyklus gegeben [3, 5, 8].

### **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 Dosis 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, 9].

---

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

**Behandlungsmodus Bendamustin + Rituximab (BR)**

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin + 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 Dosierung 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 [1, 4, 7].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Ibrutinib (IMBRUVICA®) + Bendamustin + Rituximab [2, 4, 7]	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	kontinuierlich (Ibrutinib) + in 6 Zyklen (Bendamustin+ Rituximab)	365 Ibrutinib einmal täglich Zyklus 1: Tag 0 (Rituximab) Zyklus 1: Tag 1 (Bendamustin) Zyklus 2-6: Tag 1 (Bendamustin + Rituximab) Zyklus 1-6: Tag 2 (Bendamustin)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab [3-5]	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	In 6 Zyklen	19 Zyklus 1: Tag 0 (Rituximab) Zyklus 1: Tag 1 (Fludarabin, Cyclophosphamid) Zyklus 2-6: Tag 1 ( (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
			Zyklus 1-6: Tag 2 + 3 (Fludarabin, Cyclo- phosphamid)
Rituximab + Chlorambucil [4, 6]		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)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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®) + Bendamustin + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	365	Ibrutinib 420 mg (3 Kapseln x 140 mg)	<b>Ibrutinib:</b> <b>153.300 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 420 mg
		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 (500 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Rituximab:</b> <b>5.433,75 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 14,89 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	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

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

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)
Rituximab + Chlorambucil		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 (500 mg/m <sup>2</sup> KOF)	<b>Rituximab:</b> <b>5.433,75 mg/Jahr/Patient</b> → 365 DDD à 14,89 mg
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 [10]. 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 [1-4, 6, 7, 11, 12].

## Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat keine DDD für Ibrutinib (ATC-Code L01XE27) festgelegt [13]. Die vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) veröffentlichte DDD liegt über der für die Therapie von CLL laut Fachinformation empfohlenen täglichen Dosis [14]. Daher wird im Folgenden mit der laut 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 [15].

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 [10]. 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Grunde 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 in Kombination mit Bendamustin + Rituximab

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 [2].

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

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 25 mg) benötigt.

Die empfohlene Dosierung für **Rituximab** 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<sup>4</sup>

über insgesamt sechs Zyklen [4].

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 elf Packungen à 500 mg sowie zwei Packungen 2 x 100 mg nötig.

### **Behandlungsmodus FCR**

Die empfohlene Dosierung für **Rituximab** in der Kombinationstherapie lautet lt. Fachinformation [4]

- 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 des ersten Zyklus<sup>4</sup>, gefolgt von
- 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus<sup>4</sup> 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 [5]. 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 [3]. 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 drei Packungen à 6 x 500 mg nötig.



### Behandlungsmodus Chlorambucil-Rituximab

Die empfohlene Dosierung für **Rituximab** in der Kombinationstherapie lautet lt. Fachinformation [4]

- 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 des ersten Zyklus<sup>4</sup>, gefolgt von
- 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus<sup>4</sup>

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 elf Packungen à 500 mg sowie zwei 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 [6].

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

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

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 vier Packungen (20 x 25 mg) benötigt.

Die empfohlene Dosierung für **Rituximab** beträgt

- 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 des ersten Zyklus<sup>4</sup>, gefolgt von
- 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus<sup>4</sup>

über insgesamt sechs Zyklen [4].

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 elf Packungen à 500 mg sowie zwei Packungen 2 x 100 mg nötig.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ibrutinib (IMBRUVICA®) + Bendamustin + Rituximab	<b>Ibrutinib</b> IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück 9.249,48 € IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück 6.951,73 €	9.247,71 €  6.949,96 €
	<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 €

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

<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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	<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>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 €
Stand: 01.08.2016		

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

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für **IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück**, beträgt 6.951,73 € [16]. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V in Abzug zu bringen. Für IMBRUVICA® 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 [17], 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® 140 mg, 90 Stück beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel IMBRUVICA® 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® 140 mg, N3, 120 Stück**, beträgt 9.249,48 € [18]. Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V in Abzug zu bringen. Für IMBRUVICA® 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 [17], 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® 140 mg, N3, 120 Stück beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel IMBRUVICA® 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® in beiden Packungsgrößen auf 62,50 €

Die weiteren Kostenberechnungen erfolgen auf Basis der Packungsgröße, IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück.

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.09.2016 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 Grunde 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 3-21 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 Verordnungen 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.*

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

Tabelle 3-21: 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®)	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	keine		
Bendamustin (Levact®)		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	2 je Zyklus	12
Rituximab (MabThera®)		Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 je Zyklus	6
		<b>Prämedikation:</b> Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v.)	1 je Zyklus	6
		<b>Prämedikation:</b> Antipyretika/Analgetika (z. B. Paracetamol)	1 je Zyklus	6
<b>Einzelsubstanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>				
Rituximab (MabThera®)	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 je Zyklus	6 bzw. 8
		<b>Prämedikation:</b> Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v.)	1 je Zyklus	6 bzw. 8
		<b>Prämedikation:</b> Antipyretika/Analgetika (z. B. Paracetamol)	1 je Zyklus	6 bzw. 8
Cyclophosphamid (Endoxan®)		Kosten für die Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung	3 je Zyklus	18
Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®)		Kosten für die Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung	3 je Zyklus	18

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
Chlorambucil (Leukeran®)		Keine		
Bendamustin (Levact®)		Kosten für die Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung	2 je Zyklus	12

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 [17].

#### 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
- Ausschluss einer Blutungsneigung durch initiale Gerinnungsuntersuchung

#### 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

## 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 die im Dossier gemachten 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 [19]). 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 [19]: „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* ist in der Fachinformation von Rituximab vorgegeben [4, 11, 12]. Da keine Dosierungsangaben vorgegeben werden, wird alternativ die Fachinformation von Ofatumumab herangezogen, welches als weiterer CD20-Antikörper in der Indikation CLL zugelassen ist. Die bei Ofatumumab genannten Dosierungsangaben – bspw. als Antihistaminikum 50 mg Diphenhydramin oder 10 mg Cetirizin oder Äquivalent [11] – werden analog übertragen. Ergänzend wird in der Fachinformation von Rituximab auf ein *Analgetikum Antipyretikum* als Prämedikation verwiesen. 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 Rituximab, Cyclophosphamid, Fludarabin und Bendamustin fallen darüber hinaus noch Kosten für die **Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung zytostatikahaltiger Lösungen an** [3-5, 7, 17].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Ibrutinib/ IMBRUVICA®</b>	keine
<b>Bendamustin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81,00 €
<b>Rituximab</b> Für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Prämedikation 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)	71,00 €  2,51 € 20 Stück; AVP 2,64 € abzgl. gesetzlicher Rabatte
<b>Einzelsubstanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	
<b>Rituximab</b> Für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Prämedikation 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)	71,00 €  2,51 € 20 Stück; AVP 2,64 € abzgl. gesetzlicher Rabatte
<b>Fludarabin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81,00 €
<b>Cyclophosphamid</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81,00 €
<b>Chlorambucil</b>	keine
<b>Bendamustin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81,00 €

Tabelle 3-23: 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®) + Bendamustin + Rituximab</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €
<b>Vergleichbare Arzneimittel</b>				
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €
<b>Rituximab + Chlorambucil</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €
<b>Bendamustin + Rituximab</b>	Dimenhydrinat	6	6	0,75 €

a: Hinweis zur Berechnung: ausgehend von Packungspreise; Berücksichtigung von vier Nachkomma-Stellen und Rundung im letzten Rechenschritt

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Kombination

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Ibrutinib (IMBRUVICA®) + 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 parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	972,00 € 12 x 81,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)	0,75 €

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>Vergleichbare Arzneimittel</b>			
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab</b>		<b>3.342,75 €</b>	
	Kosten für die Herstellung einer parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern		426,00 € 6 x 71,00 €
	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung		2.916,00 € 2 x 18 x 81,00 €
	<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 parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung		972,00 € 12 x 81,00 €
	<b>Prämedikation:</b> 50 mg Dimenhydrinat p.o. (Dimenhydrinat Fair-Med 50 mg Tabletten®)		0,75 €

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

Als Grundlage zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden die einzelnen Fachinformationen der hier aufgeführten Wirkstoffe herangezogen [3-7, 11, 12].

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

Bei der Kostenberechnung zur **Prämedikation** wurden die Berechnungen tablettengenau auf Basis der wirtschaftlichsten Packung vorgenommen. Die Preise beziehen sich auf die Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 01.09.2016 und stellen die wirtschaftlichste Alternative dar.

Bei einigen der o. g. Präparate 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 [17].

*Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-25: 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®) + Bendamustin + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	1.398,75 €	2.098.125,00 €

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>3.342,75 €</b>	5.014.125,00 €
Rituximab + Chlorambucil		Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>426,75 €</b>	640.125,00 €
Bendamustin + Rituximab		Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen und Prämedikation	<b>1.398,75 €</b>	2.098.125,00 €

Für IMBRUVICA® in Kombination mit Bendamustin + Rituximab (BR) 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 FCR fallen insgesamt für zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 3.342,75 € an. Diese setzen sich aus Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 x 71,00 €), Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger Lösungen (2 x 18 x 81,00 €) 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.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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 3-26: 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®) + Bendamustin + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	<b>112.853,11 €</b> + <b>1.398,75 €</b> (Zusatzkosten) = <b>114.251,86 €</b>	171.377.790,00 € bis 639.810.416,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Behandlung erwachsener Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die für eine Chemotherapie in Frage kommen	<b>24.537,74 €</b> + <b>3.342,75 €</b> (Zusatzkosten) = <b>27.880,49 €</b>	41.820.735,00 € bis 156.130.744,00 €
Rituximab + Chlorambucil		<b>22.626,38 €</b> + <b>426,75 €</b> (Zusatzkosten) = <b>23.053,13 €</b>	34.579.695,00 € bis 129.097.528,00 €
Bendamustin + Rituximab		<b>28.295,26 €</b> + <b>1.398,75 €</b> (Zusatzkosten) = <b>29.694,01 €</b>	44.541.015,00 € bis 166.286.456,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 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 Grunde 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®) + Bendamustin + Rituximab (BR)

#### 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 €)

#### 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:
  - o 5.900 mg, d. h. 11 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)
- Jahrestherapiekosten:
  - o 22.304,78 €(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 2.000 mg, d. h. 4 Packungen
- Jahrestherapiekosten:
  - o 5.990,48 €(4 x 1.497,62 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für Ibrutinib (IMBRUVICA®) in Kombination mit Bendamustin + Rituximab (BR) 1.398,75 €pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 84.557,85 €+ 22.304,78 €+ 5.990,48 €+ 1.398,75 €= 114.251,86 €

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

**Cyclophosphamid (Endoxan®)**

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

- Jahrestherapiekosten:
  - o 228,66 €(3 x 76,22 €)

#### Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®)

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

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab 3.342,75 € pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 22.304,78 € + 228,66 € + 2.004,30 € + 3.342,75 € = 27.880,49 €

#### Rituximab + Chlorambucil

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

**Chlorambucil (Leukeran®)**

- 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:
  - o 321,60 € (240 x 1,34 €)

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen fallen für eine Rituximab-Chlorambucil Therapie 426,75 € 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:
  - 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:
  - o 5.900 mg, d. h. 11 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)
- Jahrestherapiekosten:
  - o 22.304,78 € (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 2.000 mg, 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 1.398,75 €pro Jahr an. Daraus errechnen sich für diese Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr in Höhe von 22.304,78 €+ 5.990,48 €+ 1.398,75 €= 29.694,01 €

### 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 in Kombination mit Bendamustin + Rituximab sind erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

#### Versorgungssituation Ibrutinib

Die Zahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 1.500 bis 5.600 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 reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen 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 % [20, 21]. Weniger als 1 % der mit Chemotherapie behandelten CLL-Patienten wurden rein stationär behandelt.

Ein Anteil von 99 % in der ambulanten Behandlung 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.*

Sowohl die 4 % mit Kontraindikationen, als auch die 1 % rein stationärer Patienten gehören nicht zu den Versorgungsanteilen, so dass die Jahrestherapiekosten geringer anzunehmen sind, als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

### **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 wurden den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe und der Lauer-Taxe [22] entnommen. Darüber hinaus wurde die Hilfstaxe herangezogen [17]. Die Angaben zum ambulanten und stationären Sektor beruhen auf einer Analyse von Krankenkassendaten [20, 21]. 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2014. Chronische Lymphatische Leukämie-Leitlinie. Zugriff 13.09.2016. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>
2. Janssen-Cilag International NV. August 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. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grunhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jager U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Buhler A, Winkler D, Zenz T, Bottcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Dohner H, Stilgenbauer S, International Group of I & German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study G. 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.
9. ClinicalTrials.gov 2016. CLL11: A Study of Rituximab with Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). NCT01998880. Zugriff 13.09.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998880?term=NCT01998880&rank=1>

10. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2016, 08.06.2016. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>
11. Novartis Europharm Limited. 2015. Fachinformation Arzerra® 100 mg und 1.000 mg Konzentrat.
12. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat.
13. World Health Organization 2016, 08.06.2016. 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)
14. Wissenschaftliches Institut der AOK. 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)
15. Du Bois D & Du Bois EF. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
16. Lauer-Fischer GmbH 2016, 23.05.2016. WEBAPO InfoSystem - IMBRUVICA 140 mg, 90 Stück.
17. GKV-Spitzenverband. 2014. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01092014.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf)
18. Lauer-Fischer GmbH. 2016. WEBAPO InfoSystem - IMBRUVICA 140 mg, 120 Stück.
19. 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)
20. Tomczkowski J, Leisten MK, 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.
21. Alba A & Pisch F. 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen.
22. Lauer-Fischer GmbH 2016. Lauer-Taxe. <http://www2.lauer-fischer.de/home/>

### 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: August 2016) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

- Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)
- Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
- Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- Indiziert als Einzelsubstanz 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 der chronischen lymphatischen Leukämie entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich. Diejenige zur Behandlung des Morbus Waldenström 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 3-27: 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 (Kreatininclearance über 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Auf die Flüssigkeitszufuhr soll geachtet werden und die Serumkreatininspiegel sollen regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) soll IMBRUVICA® nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.

### *Leberfunktionsstörung*

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Daten einer Studie zu Leberfunktionsstörungen zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse A) ist die empfohlene Dosis 280 mg täglich (zwei Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse B) ist die empfohlene Dosis 140 mg täglich (eine Kapsel). Die Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA<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.

### *Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)*

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurde über Fälle von ILD berichtet. Die Patienten sollen auf für ILD indikative pulmonale Symptome überwacht werden. Wenn sich Symptome entwickeln, ist die Anwendung von IMBRUVICA® zu unterbrechen und die ILD entsprechend zu behandeln. Wenn die Symptome bestehen bleiben, sind die Risiken und der Nutzen der Behandlung mit IMBRUVICA® abzuwägen und die Anweisungen zur Dosismodifikation zu beachten.

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

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln**

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

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

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

#### *Starke CYP3A4-Inhibitoren*

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

### *Mäßige CYP3A4-Inhibitoren*

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

### *Schwache CYP3A4-Inhibitoren*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-28: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z. B. 70%, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	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 den Abschnitt „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 des *European Public Assessment Reports*, der Risikomanagementplan des Zulassungsinhabers, sowie die Fachinformation von Ibrutinib [1-4].

### 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 6.0).
3. Janssen-Cilag International NV. August 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
4. European Medicines Agency. 2016. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.