

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht
vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie
(CLL)*

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

Stand: 30.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
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.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL	16
Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL	17
Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL.....	18
Tabelle 3-4: Prognosefaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL.....	20
Tabelle 3-5: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten	21
Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD-10 C91 – C95).....	31
Tabelle 3-7: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2013 - 2014.....	31
Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2018 – eigene Berechnung....	32
Tabelle 3-9: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland im Jahr 2018 – eigene Berechnung.....	32
Tabelle 3-10: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre – eigene Berechnung	33
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-12: Teilpopulationen für CLL-Patienten in der Erstlinientherapie	34
Tabelle 3-13: Teilpopulationen für CLL-Patienten in der Erstlinientherapie	35
Tabelle 3-14: Teilpopulationen in der Erstlinientherapie	36
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2018.....	36
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
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	64
Tabelle 3-23: 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).....	65

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	67
Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	68
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab ...	69
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fludarabin	69
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Cyclophosphamid.....	69
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	69
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bendamustin	70
Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	70
Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil	70
Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	71
Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil	71
Tabelle 3-35: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab ...	71
Tabelle 3-36: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	71
Tabelle 3-37: Dosisanpassungen	77
Tabelle 3-38: Durchführung von Maßnahmen.....	86
Tabelle 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL	15
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten mit CLL nach Mutationsstatus.....	18
Abbildung 3-3: Onkopedia-Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area under the Curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
β2M	β ₂ -Mikroglobulin
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CAR	<i>Constitutive Androstane Receptor</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
Cib	Chlorambucil
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
CYP2B6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6
CYP2C9	Cytochrom-P450-Isoenzym 2C9
CYP2C19	Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
Del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt

Abkürzung	Bedeutung
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	Et cetera
EURD	<i>European Union Reference Dates</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>
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HED	Humane Äquivalenzdosis
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGHV	<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable</i> (Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inkl.	Inklusive
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
M-CLL	CLL mit mutierten IGHV-Genen
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MRP2	<i>Multidrug Resistance-associated Protein 2</i>
MW	Morbus Waldenström
NW	Nebenwirkung
Obi	Obinutuzumab
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
p. a.	<i>Per anno</i>
PD	Progress
PFS	<i>Progressionfree Survival</i> (Progressionfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PLT	Thrombozyten
PML	progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie
p. o.	<i>Per os</i> (oral)
PR	Partielle Remission
PS	<i>Performance Status</i>
R	Rituximab
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzellige lymphatische Leukämie
St.	Stück

Abkürzung	Bedeutung
TP53	Tumorprotein 53
U	Unit
u. a.	Unter anderem
U-CLL	CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
USA	<i>United States of America</i>
Vgl.	Vergleichend
W	Weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
w & w	Abwartendes Verhalten
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

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 Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“. Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf die Kombinationstherapie mit Obinutuzumab, da die Nutzenbewertung von Ibrutinib zur Anwendung als Einzelsubstanz bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bereits vorgenommen worden ist (vgl. Vorgangsnummern 2016-02-01-D-212 und 2016-07-01-D-249).

Die Europäische Kommission hat über die Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab am 02.08.2019 entschieden (decision date: 02.08.2019) und die Zulassung am 06.08.2019 erteilt (notification date: 06.08.2019).

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, folgendermaßen benannt (Beratungsanforderung 2018-B-211) (1):

- Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt:
 - Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
 - *Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab*
 - oder
 - *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab*
- Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:
 - *Ibrutinib*

Für die Teilpopulation 2 können unter Berücksichtigung der nach dem Beratungsgespräch zurückgezogenen Zulassung von Ofatumumab keine Kombinationstherapien, die diesen Wirkstoff enthalten, als zVT in Frage kommen. Entsprechend lautet die zVT für die Teilpopulation 2:

- Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
 - *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*oder
 - *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab*

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 28. November 2018 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 (Beratungsanfrage 2018-B-211) (1). Nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet wurde am 28. Februar 2019 die Zulassung von Ofatumumab (Arzerra®) durch den Zulassungsinhaber Novartis Europharm Limited zurückgezogen (2).

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.

Abweichend von der vom G-BA im Beratungsgespräch am 28. November 2018 benannten zVT werden die Kombinationstherapien, die den Wirkstoff Ofatumumab beinhalten, nicht mehr als Teil der zVT berücksichtigt. Da Ofatumumab seit dem 28. Februar 2019 keine Zulassung mehr für das Anwendungsgebiet hat, kommt es entsprechend dem Kriterium 1 nicht als zVT in Frage (2).

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 Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur als Quellen herangezogen (1, 3, 4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-211. Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie.* 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). *Arzerra - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union.* EMA/149805/2019. 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Imbruvica* 2019.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019.* 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

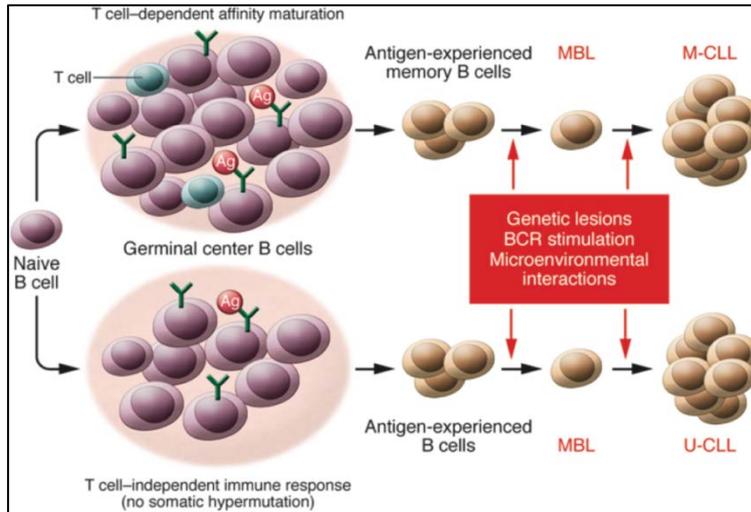
Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen 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 Lymphozyten Morphologie 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 prämaligne, 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 3-1) (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 17p-Deletion 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 IGHV-Genen; U-CLL = CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen

Quelle: (9)

Abbildung 3-1: 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"> • Mögliche unspezifische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> - Schwäche, Fatigue - abdominelle Beschwerden, Appetitlosigkeit - nächtliche Schweißausbrüche, Fieber
<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche klinische Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphknotenschwellungen - Organvergrößerungen (Milzvergrößerung, Lebervergrößerung) - Ekchymosen - Schwellung und Rötung der Gelenke
<ul style="list-style-type: none"> • Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auftreten <ul style="list-style-type: none"> - Gewichtsverlust - rezidivierende Infektionen - sekundäre Blutungen infolge von Thrombozytopenie und/oder - symptomatische Anämien
<p>Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie. Quelle: (1, 3, 13)</p>

Diagnose

Eine CLL wird mittels Nachweises 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 5×10^9 B-Lymphozyten pro Liter ($5.000/\mu\text{l}$) im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (3). Eine Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten muss mittels Durchflusszytometrie bestätigt werden. Die im Blutaussstrich gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukleoli (3, 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 (19). 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, 20).

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

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

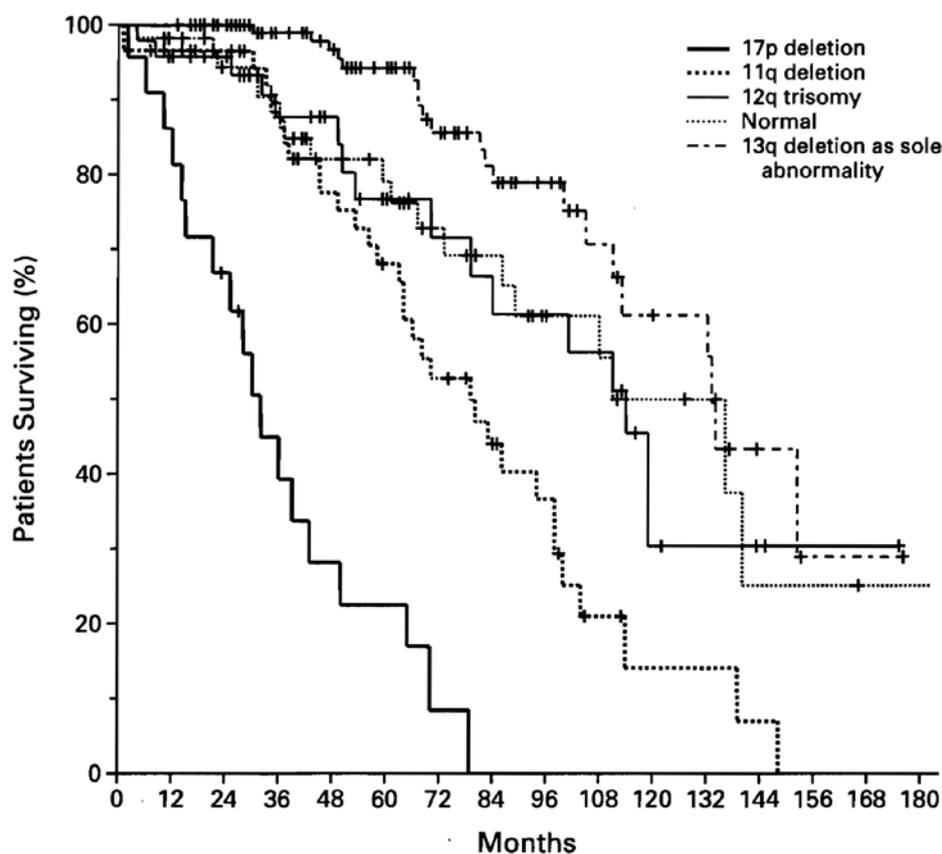
Neben dem Krankheitsstadium sind noch zahlreiche weitere Prognosefaktoren von Bedeutung, darunter Serummarker (z. B. Thymidinkinase, β_2 -Mikroglobulin) sowie genetische Marker wie der IGHV-Mutationsstatus (IGHV, immunglobulin heavy-chain variable-region) und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion, del11q) (15).

Abbildung 3-2 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, 24).

Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

Anomalie	Anteil Patienten (%)	mediane therapiefreie Zeit (Monate)	medianes Gesamtüberleben (Monate)
ohne Anomalien	18	92	111
de11q22.3	18	13	79
Trisomie 12	16	33	114
de13q14	55	49	133
17p-Deletion13.1	7	9	32

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.
Quelle: (17)



Quelle: (17)

Abbildung 3-2: 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). Bei diesen Patienten weisen mehr als 20 % der Tumorzellen eine 17p-Deletion auf. 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, 25, 26). Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihrer Abfolge (25-29).

CLL-Patienten ohne IGHV-Genmutationen haben eine ungünstige Prognose: Das langfristige progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sind im Vergleich zu Patienten mit mutierten IGHV-Genen kürzer (30). Je nach Quelle weisen etwa 43 %-73 % der CLL-Patienten keine somatische Hypermutation der schweren Immunglobulinkette auf, die sog. IGHV-Mutation (31, 32).

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 (33, 34).

Außerdem wurde im Rahmen von klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serummarkers β_2 -Mikroglobulin (β_2 M) und kürzerem progressionsfreien Überleben (PFS) sowie kürzerem Gesamtüberleben festgestellt (35).

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 (36).

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

Prognosefaktor	Risikokonstellation	Grad ^a
17p-Deletion	17p Deletion liegt vor	6
β2M	> 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
IGHV	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 (36)
Abkürzungen: β2M: β₂-Mikroglobulin; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGHV: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette; l: Liter; mg: Milligramm; U: Unit.
Quelle: (36)

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"> • Anzeichen von fortschreitendem Knochenmarksversagen, erkennbar an der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie • massive Milzvergrößerung (d. h. Ausdehnung ≥ 6 cm unterhalb des linken Rippenbogens) oder progrediente bzw. symptomatische Milzvergrößerung • massive Lymphknotenvergrößerung (d. h. ≥ 10 cm im längsten Querschnitt) oder progrediente bzw. symptomatische Lymphadenopathie • progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von mehr als 50 % in zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von < sechs Monaten • Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht • konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden, krankheitsbedingten Symptome oder Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ unbeabsichtigter Gewichtsverlust von ≥ 10 % in den letzten sechs Monaten ○ erhebliche Fatigue (d. h. ECOG PS 2 oder schlechter; Unfähigkeit, der Erwerbstätigkeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen) ○ Fieberschübe über einen Zeitraum von \geq zwei Wochen mit Temperaturen über 38,0°C ohne nachweisbare Infektion oder ○ nächtliche Schweißausbrüche über einen Zeitraum von mehr als einem Monat ohne nachweisbare Infektion
Entscheidungen bezüglich Zweitlinientherapie	<p>Entscheidungen bezüglich der Zweitlinientherapie sollten sich auf dieselben Indikationen wie die Erstlinientherapie stützen. Patienten mit resistenter CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder Leukämiezellen, die die Mutation 17p-Deletion aufweisen, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an und überleben nur relativ kurz. Deshalb sollte diesen Patienten die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien, unter anderem mit allogener Stammzelltransplantation, angeboten werden.</p>
<p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>. Quelle: (3)</p>	

Grundsätzlich bleibt die CLL trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar. Auch zeichnet der natürliche Verlauf der Erkrankung sich durch wiederholte Rückfälle aus (37). 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 (38). 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.

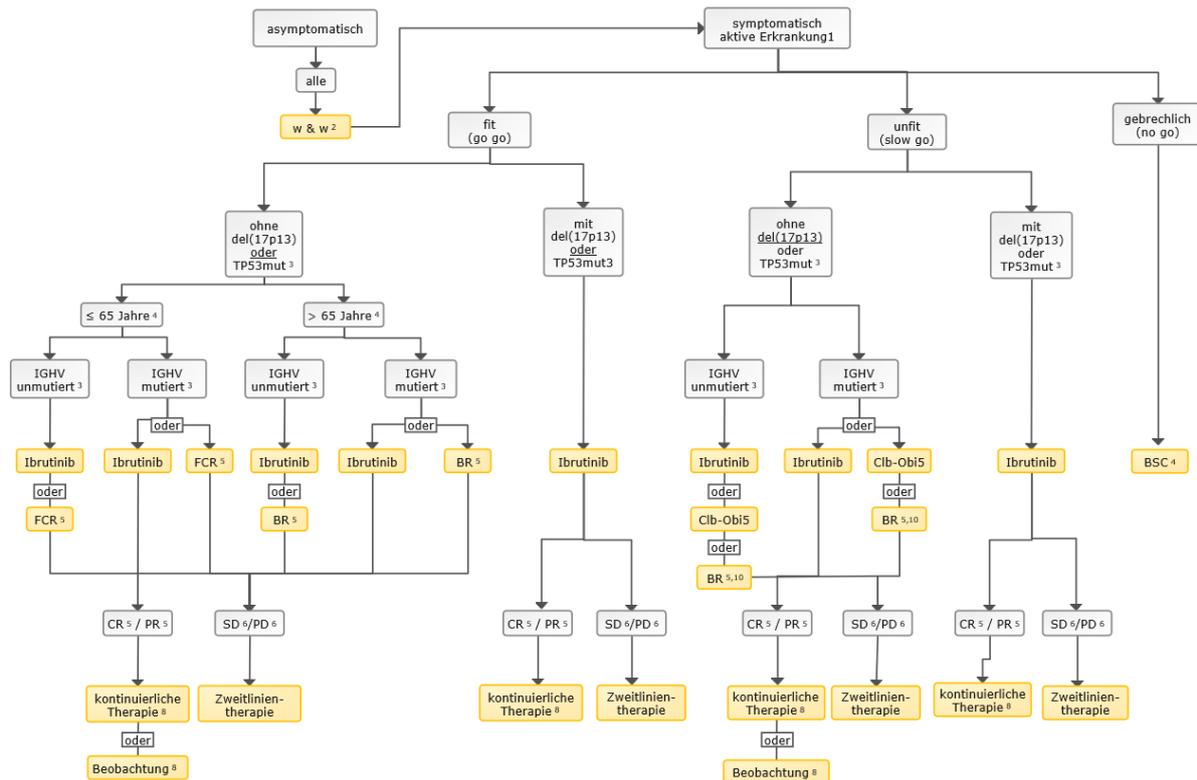
Bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit können hingegen die Krankheitskontrolle (Ansprechen), verbunden mit der Verbesserung oder dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die im Vordergrund stehenden Behandlungsziele darstellen (3). Laut Empfehlungen des IWCLL sind bei der Therapieentscheidung in der Erstlinien- und der Rezidiv-Therapie die folgenden Parameter zu berücksichtigen (39):

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 (40) differenziert die Onkopedia-Leitlinie nach Behandlungslinie (Erstlinie bzw. Zweitlinie), Fitnessstatus (*fit*, *unfit* und *gebrechlich*) sowie genetischer Prädisposition (17p-Deletion/TP53-Mutation/IGHV-Mutationsstatus) (37).

Die aktuelle Onkopedia-Leitlinie empfiehlt aufgrund der aktuellen Datenlage zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie. Dazu gehören die Untersuchung auf eine Deletion 17p13, der TP53-Mutationsstatus, der IGHV-Mutationsstatus sowie weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen (37).



¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 (40)

² w & w – abwartendes Verhalten

³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik

⁴ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren

⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, Cib-Obi – Chlorambucil/Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab

⁶ CR – komplette Remission, NW – Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie nicht ermöglichen, PR – partielle Remission

⁷ PD – Progress; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen

⁸ kontinuierliche Therapie bei Ibrutinib, Beobachtung nach Chemotherapie

⁹ bei Kontraindikationen gegen Ibrutinib ist Venetoclax, ggf. Idelalisib/Rituximab eine Alternative

¹⁰ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70 mg/m² (Tag 1 + 2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go)

Quelle: (37)

Abbildung 3-3: Onkopedia-Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL

Erstlinientherapie

Ibrutinib hat sich in den letzten Jahren aufgrund neuer Studienergebnisse, die eine höhere Wirksamkeit der Substanz gegenüber klassischen Chemo-Immuntherapien zeigen, zum neuen Therapiestandard in der Erstlinientherapie entwickelt (37, 41).

Inzwischen nimmt Ibrutinib in der Onkopedia-Leitlinie eine Sonderrolle ein, da es aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit für fast alle Patientengruppen als Therapieoption empfohlen wird.

Sofern eine Behandlung mit einer klassischen Chemo-Immuntherapie in Betracht gezogen wird, sollten laut Onkopedia-Leitlinie bei der Therapieauswahl individuelle Faktoren wie der genetische Status und die körperliche Verfassung (z. B. Nierenfunktion und Komorbiditäten, ermittelt z. B. über den Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) Score) der Patienten berücksichtigt werden (37).

Die Bedeutung des kalendarischen Alters für die Tauglichkeit für aggressivere bzw. weniger aggressive Chemo-Immuntherapien befindet sich in Diskussion (42).

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

Für jüngere und körperlich fitte Patienten ohne relevante Komorbiditäten (z. B. normale Nierenfunktion; CIRS \leq 6) wurde in den vergangenen Jahren FCR als wirksamste Therapieoption empfohlen (42).

Neuere Studienergebnisse der E1912-Studie konnten zwischenzeitlich die überlegene Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit einer Ibrutinib-basierten Therapie gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR zeigen (E1912-Studie) (43). Die E1912-Studie der ECOG Studiengruppe verglich Ibrutinib in Kombination mit Rituximab mit FCR (2:1 randomisiert) bei nicht vorbehandelten, jüngeren CLL-Patienten (< 70 Jahre) ohne 17p-Deletion und zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio (HR) 0,352 (95 %-KI: [0,223; 0,558]; $p < 0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168 (95 %-KI: [0,053; 0,538]; $p = 0,0003$)) durch die Ibrutinib-basierte Therapie. Der Vorteil im progressionsfreien Überleben war dabei besonders ausgeprägt für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status. Für Patienten mit IGHV-Mutation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Onkopedia-Leitlinie führt FCR aufgrund der Subgruppenauswertung zum progressionsfreien Überleben nach IGHV-Status und der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit der Studie weiterhin als gleichrangige Option für Patienten, die einen mutierten IGHV-Status haben, auf. Für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status wird Ibrutinib präferentiell empfohlen.

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab war FCR in der E1912-Studie auch im Hinblick auf die Verträglichkeit überlegen. Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 und 4) traten bei 58 % der Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm gegenüber 72 % der Patienten im FCR-Arm auf ($p = 0,0042$).

Bisher besteht keine Zulassung für die in der E1912-Studie untersuchte Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab. Die Beantragung einer Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ist von Janssen-Cilag für die nähere Zukunft geplant.

Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt FCR nur bei jüngeren Patienten, da FCR im Vergleich verschiedener Chemo-Immuntherapien als wirksamer, aber auch toxischer als andere Chemotherapie-basierte Behandlungsregime gilt.

Die internationale Phase III-Studie CLL 10 der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG, German CLL Study Group) verglich das Therapieregime Bendamustin + Rituximab (BR) mit FCR 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 von CLL-Patienten, welches bei 72 Jahren liegt (37). 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 Schädigung des Knochenmarks und das Risiko für 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 (44). Insgesamt zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben für alle eingeschlossenen Patienten kein Unterschied zwischen einer FCR- und BR-Therapie (44).

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde bei der Anwendung von Chemo-Immuntherapien für junge, fitte „go go“ Patienten, in einem Alter von einschließlich 65 Jahren FCR und für Patienten über 65 Jahre BR empfohlen (37).

In der Studie A041202 der ALLIANCE-Studiengruppe (ALLIANCE-Studie) wurde Ibrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab mit der Chemo-Immuntherapie BR bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten ab 65 Jahren verglichen (1:1:1 Randomisierung). Ibrutinib als Einzelsubstanz führte gegenüber BR zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,39 (95 %-KI: [0,26; 0,58]; $p < 0,001$) (45). Es war kein Unterschied zwischen der Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab und der Monotherapie mit Ibrutinib zu beobachten. Da zum relativ frühen Auswertungszeitpunkt kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Ibrutinib-basierten Therapien im Vergleich zu BR zu sehen war, wird BR weiterhin als Therapieoption für Patienten über 65 Jahre in der Onkopedia-Leitlinie angeführt (37).

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

In der Onkopedia-Leitlinie stellt Ibrutinib ebenfalls für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Begleiterkrankungen eine empfohlene Therapieoption dar (37). Alternativ können die Chemotherapien Bendamustin oder Chlorambucil jeweils in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Obinutuzumab) eingesetzt werden.

Die der Leitlinie zugrundeliegende Evidenz für Ibrutinib für Patienten über 65 Jahre und mit Komorbiditäten stammt aus der Zulassungsstudie RESONATE-2. In dieser Studie zeigte die Therapie mit Ibrutinib als Einzelsubstanz einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie im progressionsfreien Überleben (HR 0,16 (95 %-KI: [0,09; 0,28]; $p < 0,001$)) und Gesamtüberleben (HR 0,16 (95 %-KI: [0,05; 0,56]; $p = 0,001$)).

Die Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 70 ml/min) und/oder Komorbiditäten (CIRS > 6) wurde ebenfalls in der drei-armigen CLL 11-Studie untersucht (Chlorambucil + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Rituximab vs. Chlorambucil als Einzelsubstanz (2:2:1 Randomisierung)). Dort war die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab in Bezug auf die Effektivität nicht nur der Monotherapie mit Chlorambucil überlegen, sondern führte auch zu einem statistisch signifikant längeren progressionsfreien Überleben (HR 0,49 (95 %-KI: [0,41; 0,58]; $p < 0,0001$)) und Gesamtüberleben (HR 0,76 (95 %-KI: [0,60; 0,97]; $p = 0,0245$)) gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (46). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 70 % der Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm gegenüber 55 % der Patienten im Chlorambucil + Rituximab-Arm auf (47). Zu diesen schweren unerwünschten Ereignissen im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm zählten infusionsbedingte Reaktionen (20 %), Neutropenien (33 %), Thrombozytopenie (10 %), Infektionen (12 %) und Anämie (4 %) (46).

BR konnte in der MABLE-Studie bei Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet waren, ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,523 (95 %-KI: [0,339; 0,806]; $p = 0,003$)) im Vergleich mit Chlorambucil + Rituximab erreichen (48).

In der Onkopedia-Leitlinie wird für Patienten mit Komorbiditäten in der Erstlinientherapie Ibrutinib empfohlen. Chemo-Immuntherapien wie BR oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab können bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Dauertherapie wünschen oder für Ibrutinib ungeeignet sind, als Alternative in Betracht gezogen werden (37).

Behandlung von gebrechlichen Patienten („no go“)

In der Onkopedia-Leitlinie wird beschrieben, dass für gebrechliche Patienten („no go“) primär eine supportive Therapie von Bedeutung ist (37). Für die Patienten, bei denen der schlechte Allgemeinzustand wesentlich auf die CLL-Erkrankung zurückzuführen ist, können laut der Onkopedia-Leitlinie gegebenenfalls auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Ibrutinib, Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Anti-CD20-Antikörpern Anwendung finden.

Behandlung von Patienten mit 17p-Deletion/TP53 Mutation

Für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation wird unabhängig vom 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 Leitlinien (37, 42) eine Behandlung mit Ibrutinib empfehlen (14). Der Zusatznutzen von Ibrutinib in dieser Patientenpopulation wurde durch den G-BA in seinem Beschluss über die Nutzenwertung von Ibrutinib bestätigt (49). Laut S3-Leitlinie kann für Patienten, die nicht für Ibrutinib geeignet sind, alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder mit Venetoclax als Einzelsubstanz in Frage kommen (42).

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 u. a. Infektionen haben CLL-Patienten sowohl ein hohes Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko, das im fortgeschrittenen Krankheitsstadium infolge des zunehmenden Knochenmarksbefalls und/oder durch den Einsatz von zytotoxischen Therapien noch weiter zunimmt. Weiter scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit Purin-Analoga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen (50).

Der Therapiestandard basierte in der Erstlinientherapie grundsätzlich auf einer zytotoxischen Chemotherapie, inklusive alkylierender Substanzen und Purin-Analoga, in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern. Bei der Behandlung der CLL ist es erforderlich, bei der Auswahl der zugelassenen Chemo-Immuntherapien sorgfältig zwischen Effektivität und Toxizität abzuwägen. So weisen die verfügbaren Chemo-Immuntherapien, die über eine hohe Effektivität verfügen, gleichzeitig eine hohe Toxizität auf (51).

Für junge Patienten, die keine Begleiterkrankungen und/oder eine Einschränkung der Nierenfunktion haben, stellte in der Vergangenheit die chemo-immuntherapeutische Kombinationstherapie FCR den Therapiestandard dar. Die randomisierte Phase III-Studie CLL 8 der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) verglich bei unbehandelten, überwiegend jungen und fitten Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL die Kombinationstherapie FCR gegen das Chemotherapie-Regime bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid. Im Langzeitverlauf mit einer Nachbeobachtungszeit von fast 6 Jahren konnte allerdings nur für die mit FCR behandelten Patienten, deren CLL eine IGHV-Mutation aufwies (günstiger genetischer Prognosefaktor) - also ohnehin eine relativ gute Prognose hatten - eine langanhaltende Krankheitskontrolle nachgewiesen werden (52). Für die Patienten, die eine CLL mit einem ungünstigen genetischen Risiko aufwies (unmutierter IGHV-Status), wurde keine Langzeitkontrolle der CLL erreicht. Die Therapie ging zudem mit einer ausgeprägten Zytotoxizität einher, und Infektionen waren mit 13 % die häufigste Todesursache.

In der CLL 10-Studie zeigt sich, dass unter Therapie mit FCR im Vergleich zu BR Nebenwirkungen im Allgemeinen und insbesondere bei Patienten über 65 Jahren häufiger auftraten und FCR damit insgesamt weniger gut verträglich war (44). Über alle Patienten gesehen traten z. B. Neutropenien Grad 4 bei 62 %, Leukozytopenien Grad 3 bei 42 % bzw. Grad 4 bei 39 % und Infektionen Grad 3 bei 35 % der Patienten auf. Bei älteren Patienten über 65 Jahre traten diese Nebenwirkungen etwas gehäuft auf. Neutropenien Grad 4 waren im FCR-Arm bei 66 % der Patienten zu beobachten, während Leukozytopenien Grad 3 bei 45 % bzw. Grad 4 bei 39 % und Infektionen Grad 3 bei 43 % der Patienten auftraten.

Dies zeigt, dass das aggressive Chemo-Immuntherapie-Regime FCR besser von jungen und fitten Patienten toleriert wird, wohingegen FCR für ältere (> 65 Jahre) und/oder komorbide Patienten oftmals zu toxisch und mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist. Bereits bei den überwiegend jungen und fitten Patienten, die in der CLL 10-Studie behandelt wurden, waren 5 % der Todesfälle direkt der Therapie mit FCR zuzuordnen (53).

Für Patienten, die älter sind als 65 Jahre und keine Begleiterkrankungen und keine eingeschränkte Nierenfunktion haben, sollte in der Vergangenheit die Chemo-Immuntherapie BR in Erwägung gezogen werden (53). Allerdings zeigte sich auch für eine Therapie mit BR bei diesen Patienten ein häufiges Auftreten von zytotoxischen Nebenwirkungen, die bei vielen Patienten eine Dosisreduktion und/oder eine frühzeitige Therapiebeendigung mit Einbußen in der Effektivität erforderten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren Toxizität war in einer Phase II-Studie der GCLLSG für Patienten, die älter als 70 Jahre waren, besonders hoch (54).

Ähnlich zu FCR in der CLL 8-Studie zeigte sich für die BR-Therapie in der ALLIANCE-Studie, dass das erreichte progressionsfreie Überleben bei BR-behandelten Patienten mit mutiertem IGHV-Status länger war als bei BR-behandelten Patienten mit unmutiertem IGHV-Status. So lag das mediane PFS im BR-Arm bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status bei 51 Monaten, während der Median bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status bereits nach 39 Monaten erreicht wurde (45).

Für Patienten mit Komorbiditäten und/oder eingeschränkter Nierenfunktion wurde in der Vergangenheit die Kombination aus dem Chemotherapeutikum Chlorambucil und einem Anti-CD20-Antikörper empfohlen. Zwar konnte mit der Kombinationstherapie gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie ein längeres krankheitsfreies Überleben erreicht werden, die Hinzunahme eines Anti-CD20-Antikörpers erhöht jedoch auch die therapieassoziierte Toxizität (55, 56). So wurde vor Allem eine erhöhte Knochenmarkssuppression nachgewiesen. Des Weiteren traten häufig schwere infusionsbedingte Reaktionen auf; insbesondere nach der Gabe von Obinutuzumab waren diese im Vergleich zu Rituximab deutlich häufiger (55, 56).

Mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen sowie mit zunehmendem Alter vermindert sich die allgemeine Leistungsfähigkeit (Fitness), während die Wahrscheinlichkeit für eine reduzierte Organfunktionen steigt (51). Daher sind insbesondere für die älter werdende Population der CLL-Patienten Therapiealternativen zu den bisher verwendeten zytotoxischen Chemotherapien von hoher Bedeutung. Zudem zeigen Chemo-Immuntherapien laut Onkopedia-Leitlinie bei Patienten mit CLL bei Vorliegen einer der Risikofaktoren 17p-Deletion/TP53-Mutation oder unmutiertem IGHV-Status eine geringere Wirksamkeit.

Der therapeutische Bedarf für Therapieregime, die unabhängig vom genetischen Risiko wirksam sind und eine gute Verträglichkeit aufweisen, kann daher durch die verfügbaren Chemo-Immuntherapien nicht gedeckt werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ibrutinib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, der in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung eingreift. Es handelt sich um ein kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase. Aufgrund seiner spezifischen Wirkung ist Ibrutinib besser verträglich und verursacht weniger der typischerweise mit Chemo-Immuntherapien assoziierten Nebenwirkungen, welche insbesondere das Blut- und Lymphsystem betreffen. Ibrutinib stellt daher auch bei älteren und komorbiden Patienten eine sowohl hoch effektive als auch relativ gut verträgliche Therapieoption dar.

Die der Nutzenbewertung vorliegende Studie liefert erste Evidenz dafür, dass Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowohl bei Patienten mit mutiertem als auch unmutiertem IGHV-Status gleichermaßen wirksam ist und dem Krankheitsprogress effektiv in allen Risikogruppen entgegenwirkt.

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab kann den therapeutischen Bedarf nach gut verträglichen und erkrankungskontrollierenden CLL-Behandlungen insbesondere bei Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Inzidenz und Prävalenz der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der CLL führt Janssen-Cilag die veröffentlichten Daten der allgemein anerkannten Quelle des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) an. Die aktuelle veröffentlichte Auswertung von 2017 basiert auf Daten aus den Landeskrebsregistern aus den Jahren 2013/2014. Prävalenzen werden vom RKI für Leukämie-Erkrankungen allgemein (ICD10 C91-95), nicht aber detailliert für CLL (ICD10 C91.1) dargestellt. Auf dieser Grundlage werden Inzidenz und Prävalenz der CLL berechnet. Die nachfolgende Tabelle 3-6 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland im Indikationsgebiet der Leukämien.

Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD-10 C91 – C95)

3.28 Leukämie

Tabelle 3.28.1

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C91 – C95

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	7.660	5.960	7.640	6.060	8.200	6.400
rohe Erkrankungsrate ¹	19,4	14,5	19,3	14,7	20,4	15,5
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	13,8	8,9	13,6	8,9	13,9	9,1
mittleres Erkrankungsalter ³	71	73	71	73		
Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	4.395	3.560	4.168	3.575	4.290	3.579
rohe Sterberate ¹	11,1	8,7	10,5	8,7	10,7	8,6
standardisierte Sterberate ^{1,2}	7,0	4,1	6,4	4,0	6,5	3,9
mittleres Sterbealter ³	75	78	76	78	76	79

¹ Je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz	21.400	16.000	34.500	26.500
absolute Überlebensrate (2013–2014) ⁴	50 (44–58)	51 (47–57)	34 (27–42)	37 (34–45)
relative Überlebensrate (2013–2014) ⁴	59 (51–68)	58 (53–65)	47 (36–58)	48 (43–59)

⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Quelle: (57)

Inzidenz der CLL

Die Anzahl der Neuerkrankungen aller Leukämien wurde für das Jahr 2018 auf insgesamt 14.600 Patienten geschätzt, davon 8.200 Männer und 6.400 Frauen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2013 - 2014

	ALL ¹	CLL ²	AML ³	CML ⁴	sonstige ⁵
Männer	7%	42%	19%	7%	24%
Frauen	7%	38%	22%	8%	25%

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

Quelle: (57)

Bei der Betrachtung der CLL als eine Unterform der Leukämien, beträgt der Anteil inzidenter Männer 42 %, der Anteil der Frauen 38 % (Tabelle 3-8). Für Frauen und Männer gemeinsam beträgt der Anteil der CLL an der Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen rund 40 %. Es ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an CLL von insgesamt 5.840 Fällen, davon 3.444 Männer und 2.432 Frauen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2018 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
Geschätzte Inzidenz Leukämien	8.200	6.400	14.600
Geschätzte Inzidenz CLL	3.444	2.432	5.876
CLL als Anteil (%) aller Leukämien	42 %	38 %	40,2 %
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.			

Prävalenz der CLL

Die 10-Jahres-Prävalenz der Leukämien in Deutschland für das Jahr 2018 beläuft sich auf insgesamt 61.000 (34.500 Männer, 26.500 Frauen) (Tabelle 3-6). Basierend auf den prozentualen Anteilen der CLL an allen Formen der Leukämie, (Tabelle 3-8), beläuft sich die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz für CLL in Deutschland auf insgesamt 24.560, davon 14.490 Männer und 10.070 Frauen (vgl. Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland im Jahr 2018 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
10-Jahres-Prävalenz Leukämien	34.500	26.500	61.000
10-Jahres-Prävalenz CLL	14.490	10.070	24.560
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.			

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

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

Durch den steigenden Anteil der Älteren in der deutschen Gesellschaft wird davon ausgegangen, dass die absolute Anzahl der Patienten mit CLL schon aufgrund des demografischen Wandels über die nächsten Jahre zunehmen wird, da der Hauptanteil (> 70 %) der Patienten mit CLL älter als 65 Jahre ist. Der Änderung der Inzidenz und 10-Jahres-Prävalenz über die nächsten fünf Jahre liegt die konservative Annahme einer Steigerungsrate von 1 % p. a. zugrunde. Es ergeben sich damit die nachfolgend in Tabelle 3-10 aufgeführten Veränderungen.

Tabelle 3-10: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre – eigene Berechnung

Jahr	Inzidenz	10-Jahres Prävalenz
2019	5.840	24.560
2020	5.898	24.806
2021	5.957	25.054
2022	6.017	25.304
2023	6.077	25.557

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	3.650	3.184

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet der CLL Erstlinientherapie (2016-07-01-D-249) wurde die Anzahl an Patienten, die für eine Erstlinientherapie der CLL in Frage kommen auf 2.840 GKV-Patienten festgesetzt. Die Anzahl der Patienten für die einzelnen Teilpopulationen wurde vom G-BA wie folgt festgesetzt.

Tabelle 3-12: Teilpopulationen für CLL-Patienten in der Erstlinientherapie (2016-07-01-D-249)

Teilpopulation Charakteristika der Population	Anzahl der GKV-Patienten laut G-BA Beschluss^a
Teilpopulation 1 Patienten, die für FCR in Frage kommen	1.810
Teilpopulation 2 Patienten, die nicht für FCR geeignet sind	810
Teilpopulation 3 Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen	220
Gesamt	2.840
a: vgl. G-BA Beschluss 2016-07-01-D-249 Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; vgl.: vergleichend. Quelle: (58)	

Da es sich hierbei um die CLL-Population exklusive Patienten mit 17p-Deletion handelt, die vom vorliegend zur Bewertung stehenden Anwendungsgebiet jedoch mit umfasst sind, muss der Anteil für diese Patienten auf die o. a. Größenordnung angerechnet werden. Die Anzahl an GKV-Patienten mit 17p-Deletion in Erstlinie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, wurde in dem Beschluss zu Ibrutinib (2016-02-01D-212) auf 250 (200 - 300) Patienten festgesetzt.

Entsprechend der vom G-BA festgelegten folgenden Teilpopulationen für CLL-Patienten in Erstlinientherapie ergibt sich damit zusammenfassend eine Größenordnung von 3.090 GKV-Patienten.

Tabelle 3-13: Teilpopulationen für CLL-Patienten in der Erstlinientherapie (2016-07-01-D-249/2016-02-01-D-212)

Teilpopulation Charakteristika der Population	Anzahl der GKV-Patienten laut G-BA Beschluss^a
Teilpopulation 1 Patienten, die für FCR in Frage kommen	1.810
Teilpopulation 2 Patienten, die nicht für FCR geeignet sind	810
Teilpopulation 3 Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen	220
Teilpopulation 4 Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen	250 ^b
Gesamt CLL Erstlinie	3.090
a: vgl. G-BA Beschluss 2016-07-01-D-249 b: vgl. G-BA Beschluss 2016-02-01-D-212 (auf Basis der vom G-BA festgelegten Spanne 200 - 300 Patienten selbst errechneter Mittelwert) Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; del.: Deletion; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; vgl.: vergleichend. Quelle: (49, 58)	

Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT für das vorliegend zur Bewertung stehende Anwendungsgebiet wurden die Teilpopulationen entsprechend der Änderungen zur zVT angepasst. Es wurden insgesamt 3 Teilpopulationen festgelegt; wovon die Teilpopulationen 1 und 2 unverändert geblieben sind und den bisherigen Teilpopulationen entsprechen. In der nun neu festgesetzten Teilpopulation 3 wurden die bisherigen Teilpopulationen 3 und 4 aufgrund derselben zVT zusammengefasst. Damit ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Teilpopulationen und Größenordnungen. Die grundsätzliche Größenordnung für die komplette CLL Population in der Erstlinie bleibt unverändert.

Zusammengefasst ergibt sich für die vorliegend zu bewertende Patientenpopulation die folgende GKV-Population:

Tabelle 3-14: Teilpopulationen in der Erstlinientherapie

Teilpopulation Charakteristika der Population	Anzahl der GKV- Patienten laut G-BA Beschluss^a	Anzahl der GKV-Patienten unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 %^c
Teilpopulation 1 Patienten, die für FCR in Frage kommen	1.810	1.865
Teilpopulation 2 Patienten, die nicht für FCR geeignet sind	810	835
Teilpopulation 3 Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	250 ^b 220 = 470	258 227 = 485
Gesamt CLL Erstlinie	3.090	3.184
a: vgl. G-BA Beschluss 2016-07-01-D-249 b: vgl. G-BA Beschluss 2016-02-01-D-212 (auf Basis der vom G-BA festgelegten Spanne 200 - 300 Patienten selbst errechneter Mittelwert) c: unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % (insgesamt 3 % für die Jahre 2017, 2018 und 2019 angesetzt) Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; del.: Deletion; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53; vgl.: vergleichend. Quelle: (49, 58)		

Entsprechend der in Tabelle 3-14 dargestellten Größenordnungen ergibt sich durch Addition der Teilpopulationen 1 - 3 die GKV-Population für das vorliegende Anwendungsgebiet, die 3.090 umfasst (G-BA Beschluss). Unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 1 % p.a. kann für 2019 eine GKV-Population in Höhe von 3.184 Patienten abgeleitet werden.

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 87,2 %, basierend auf 72,23 Millionen GKV-Versicherten (Stand Juni 2018) bei einer Bevölkerungszahl von 82,79 Millionen (Stand 31.03.2018). Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2019 übertragen lässt.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2018

	2018
Gesamtbevölkerung in Deutschland	82.790.000
GKV-Versicherte insgesamt	72.230.000
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	87,2 %
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (59, 60)	

Rechnet man die für das Jahr 2019 ermittelte GKV-Population in Höhe von 3.184 unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Anteils an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung hoch, ergeben sich als Größenordnung für die Zielpopulation 3.651 Patienten.

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 in Kombination mit Obintuzumab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Teilpopulation 1: Kein Zusatznutzen	Teilpopulation 1: 1.865 ^b
		Teilpopulation 2: Beträchtlicher Zusatznutzen	Teilpopulation 2: 835 ^b
		Teilpopulation 3: Kein Zusatznutzen	Teilpopulation 3: 485 ^b
a: vgl. G-BA Beschluss 2016-07-01-D-249; siehe auch Tabelle 3-14 b: unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % (insgesamt 3 % für die Jahre 2017, 2018 und 2019 angesetzt); siehe auch Tabelle 3-14 Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.			

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.

Für die Teilpopulation 2 ist das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich anzusehen. Diese Aussage leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Moduls 4 A ab. Die Patientenzahlen leiten sich aus Modul 3 A Abschnitt 3.2.4 ab.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

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

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Kennzahlen und Faustformeln 2018“ des Bundesministeriums für Gesundheit konsultiert. Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen (59, 60).

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. *Chronic lymphocytic leukemia*. Dis Mon. 2012;58:153-67.
2. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Cancer. 2010;10(1):37-50.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. Blood. 2008;111:5446-56.
4. Müller-Hermelink N, Braumüller H, Pichler B, Wieder T, Mailhammer R, Schaak K, et al. *TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis*. Cancer Cell. 2008;13:507-18.
5. Rawstron AC, Hillmen P. *Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis*. Best Pract Res Clin Haematol. 2010;23:61-9.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood. 2011;117:5019-32.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. *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. 1999;10:1419-32.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-032. Ibrutinib zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL/SLL*. 2014.
9. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. *Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Invest. 2012;122:3432-8.
10. Schnaiter A, Stilgenbauer S. *17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach*. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:289-301.
11. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, Dabusti M, Cibien F, Daghia G, et al. *Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Meeting Reports. 2009;3:86-90.
12. Liso V, Rizzi R. *The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Meeting Reports. 2009;3:93-6.
13. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. *Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol. 2012;159:541-64.
14. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
15. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *Non-Hodgkin's lymphomas, Version 1.2014*. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12:1282-303.

16. Dronca RS, Jevremovic D, Hanson CA, Rabe KG, Shanafelt TD, Morice WG, et al. *CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity*. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78 Suppl 1:S35-41.
17. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med.* 2000;343:1910-6.
18. Brenner H, Gondos A, Pulte D. *Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century*. *Blood.* 2008;111:4916-21.
19. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology.* 2015;26(suppl_5):v78-v84.
20. Yee KW, O'Brien SM. *Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment*. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1105-29.
21. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. *Cancer.* 1981;48:198-206.
22. Binet JL, Leparrier M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, et al. *A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance*. *Cancer.* 1977;40:855-64.
23. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia*. *Blood.* 1975;46:219-34.
24. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Dohner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. *Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy*. *Blood.* 2012;119:4101-7.
25. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. *Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia*. *Cell.* 2013;152:714-26.
26. Rosenwald A, Chuang EY, Davis RE, Wiestner A, Alizadeh AA, Arthur DC, et al. *Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response*. *Blood.* 2004;104:1428-34.
27. Hillmen P. *Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:104-9.
28. Maddocks KJ, Lin TS. *Update in the management of chronic lymphocytic leukemia*. *J Hematol Oncol.* 2009;2:29.
29. Stilgenbauer S, Zenz T. *Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:481-8.
30. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. *Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease*. *Cancer Genet.* 2013;206:49-62.
31. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(25):2425-37.
32. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, et al. *Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors*. *J Clin Invest.* 1998;102:1515-25.
33. Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S, Bergui L, D'Arena G, Bonello L, et al. *CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential*. *Blood.* 2007;110:4012-21.

34. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. *ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma*. *Ann Oncol*. 2013;24:857-77.
35. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, et al. *Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation*. *Haematologica*. 2010;95:1705-12.
36. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. *Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*. 2014;124:49-62.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). *Folikuläres Lymphom - Leitlinie*. 2017. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
39. Hallek M. *Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment*. *Am J Hematol*. 2015;90:446-60.
40. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
41. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):293-311.
42. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)*. 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>.
43. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. *A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912)*. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):LBA-4-LBA-.
44. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. *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*. 2016.
45. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL*. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.

46. Goede V, Fischer K, Dyer MJS, Müller L, Smolej L, di Bernardo MC, et al. *Overall survival benefit of Obinutuzumab over Rituximab when combined with Chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL 11 study*. EHA 23rd Annual Congress 2018; Stockholm, Sweden 2018.
47. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(12):1101-10.
48. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. *Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study*. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
50. Wadhwa PD, Morrison VA. *Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia*. *Semin Oncol*. 2006;33:240-9.
51. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. *Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*. *Hematol Oncol*. 2015;33:15-22.
52. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
53. iOMEDICO. *Tumorregister Lymphatische Neoplasien: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL in Deutschland*. 2016.
54. German Oncology. *Distribution of Regimen for Patients with B-CLL*. 2016.
55. ClinicalTrials.gov. *A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe)* 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01056510?sect=X90156#outcome3>.
56. Leblond V. *Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: Interim results of a Phase IIIb study (MaBLe)*. *Blood*. 2012;120.
57. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
59. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln* -. 2018. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.

60. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland 2018.*
https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3C3FC6EE106F5BB8385378CB3EFD4269.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=starten.

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 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-11 bis 3-24 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 25 mg/m ² KOF	6	3
Cyclophosphamid		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 250 mg/m ² KOF	6	3
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1

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)
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1-6, Tag 1 und 2:</u> 70 mg/m ² KOF	6	2
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2-6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1-6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	6	2
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2-6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg	6	2
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9	1

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)
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
<p>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.</p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm, TP53: Tumorprotein 53; z. B.: zum Beispiel.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-17 werden der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Ibrutinib, dem Kombinationspartner und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen sowie, wenn sich aus der Fachinformation die Therapie nicht ableiten lässt, auf Angaben aus Leitlinien. Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Behandlungsmodus Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

In der Kombinationstherapie Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab 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. Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Im ersten Zyklus erfolgt die Gabe von Obinutuzumab maximal an vier Behandlungstagen. Für die erste Gabe werden 1.000 mg auf zwei Behandlungen verteilt und somit zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. An Tag 1 werden 100 mg und an Tag 2 900 mg Obinutuzumab benötigt. In den darauffolgenden Zyklen zwei bis sechs wird 1.000 mg Obinutuzumab am ersten Tag eines Zyklus verabreicht, sodass insgesamt neun Gaben an neun Behandlungstagen resultieren (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Die Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Fludarabin wird in der Dosierung 25 mg/m² KOF und Cyclophosphamid mit 250 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 bis 3 eines jeden Zyklus intravenös verabreicht. Rituximab wird an Tag 0¹ des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Folglich wird Rituximab an einem Tag, Fludarabin und Cyclophosphamid an drei Tagen pro Zyklus gegeben (2-5).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Bendamustin wird in allen Zyklen an Tag 1 und 2 verabreicht; jeweils in einer Dosis von 70 mg/m² KOF. Rituximab wird an Tag 0 des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Folglich wird Rituximab an einem und Bendamustin an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht (2, 3, 6, 7).

Behandlungsmodus Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Rituximab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, und jeweils mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht gegeben. Rituximab wird an Tag 0 des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Folglich wird Rituximab an einem und Chlorambucil an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht (2, 3, 8).

¹ Als Tag 0 ist der Tag definiert, der einem Behandlungszyklus vorausgeht

Behandlungsmodus Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, und jeweils mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht gegeben. Obinutuzumab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Im ersten Zyklus erfolgt die Gabe von Obinutuzumab maximal an 4 Behandlungstagen. Für die erste Gabe werden 1.000 mg auf zwei Behandlungen verteilt und somit zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Diese beiden Gaben können auf einen oder auf zwei Tage verteilt werden. Die darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 wird Obinutuzumab am ersten Tag eines Zyklus verabreicht, so dass insgesamt 9 Gaben an maximal 9 Behandlungstagen resultieren (8, 9).

Behandlungsmodus Ibrutinib

Ibrutinib wird im Rahmen der Dauertherapie täglich oral in einer Menge von 420 mg gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zu Grunde gelegt (1).

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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation 1			
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)			
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 25 mg/m ² KOF	18
Cyclophosphamid		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 250 mg/m ² KOF	18
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Teilpopulation 2			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 2:</u> 70 mg/m ² KOF	12
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg	12
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1-6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg	12
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9
Teilpopulation 3			
Ibrutinib			
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53- Mutation und/oder für die eine Chemo- Immuntherapie ungeeignet ist	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; TP53: Tumorprotein 53; z. B.: zum Beispiel.</p>			

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	365	420 mg	153.300 mg
Obinutuzumab		9	<u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	8.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	18	<u>Pro Gabe:</u> 25 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 47,5 mg	855 mg
Cyclophosphamid		18	<u>Pro Gabe:</u> 250 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 475 mg	8.550 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	<u>Pro Gabe:</u> 70 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 133 mg	1.596 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	<u>Pro Gabe:</u> 0,5 mg/kg KG x 77,0 kg = 38,5 mg	462 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	<u>Pro Gabe:</u> 0,5 mg/kg KG x 77,0 kg = 38,5 mg	462 mg
Obinutuzumab		9	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg Tag 8 und 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1.000 mg	8.000 mg
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	365	420 mg	153.300 mg
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; TP53: Tumorprotein 53.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (10). Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Patienten mit CLL nehmen Ibrutinib kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 420 mg ein – dies entspricht einer Filmtablette mit jeweils 420 mg Wirkstoff. Da es sich hier um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt somit der Jahresverbrauch bei 153.300 mg. Entsprechend der Fachinformation werden für die Kombinationstherapie insgesamt 8.000 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 3.000 mg im ersten Zyklus sowie je 1.000 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Fludarabin wird mit 25 mg/m^2 an Tag 1-3 verabreicht. Es ergibt sich ein Gesamtjahresverbrauch von 855 mg/Patient, da bei jedem der 18 Behandlungstage mit 25 mg/m^2 KOF (d. h. 47,5 mg) dosiert wird. Cyclophosphamid wird in jedem Zyklus mit 250 mg/m^2 an Tag 1-3 verabreicht. Daraus ergibt sich bei insgesamt 18 Behandlungstagen pro Jahr ein Bedarf von 8.550 mg/Jahr/Patient, d. h. 475 mg pro Gabe. Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m^2 KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m^2 KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen. Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (2-5).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Gemäß DGHO Leitlinie ist Bendamustin mit 70 mg/m^2 KOF in Kombination mit Rituximab an Tag 1 und 2 der Therapie einzusetzen (7). Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Bendamustin in Höhe von 1.596 mg. Dieser setzt sich aus sechs Zyklen, in denen jeweils zweimal 133 mg verabreicht werden, zusammen. Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m^2 KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m^2 KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen (2, 3). Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg p. o. verabreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 462 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatientens in Höhe von 38,5 mg pro Verabreichung zusammen (9). Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m^2 KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m^2 KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen (2, 3). Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg p. o. verabreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 462 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatientens in Höhe von 38,5 mg pro Verabreichung zusammen (9). Entsprechend Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Therapie an maximal neun Behandlungstagen insgesamt 8.000 mg Obinutuzumab benötigt. Dieser setzt sich zusammen aus 3.000 mg im ersten Zyklus sowie je 1.000 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (9).

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab		
Ibrutinib	2.031,12 € (IMBRUVICA®, 140 mg, N1, 28 Filmtabletten)	2.029,35 € [1,77 €]
	4.004,90 € (IMBRUVICA®, 280 mg, N1, 28 Filmtabletten)	4.003,13 € [1,77 €]
	5.978,69 € (IMBRUVICA®, 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.976,92 € [1,77 €]
	7.952,47 € (IMBRUVICA®, 560 mg, N1, 28 Filmtabletten)	7.950,70 € [1,77 €]
	6.401,64 € (IMBRUVICA®, 140 mg, 90 Kapseln)	6.399,87 € [1,77 €]
	8.516,41 € (IMBRUVICA®, 140 mg, N3, 120 Kapseln)	8.514,64 € [1,77 €]
Obinutuzumab	3.489,28€ (Gazyvaro® 1.000 mg, N1, 1 St.)	3.487,51 € [1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation 1		
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)		
Fludarabin	546,52 € (Fludara®, 50 mg/ml, N2, 5 St.)	519,34€ [1,77 €; 25,41 €]
Cyclophosphamid	81,92 € (Endoxan®, 500 mg, N2, 6 St.)	71,17 € [1,77 €; 3,37 €; 5,61 €]
Rituximab	716,88 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	676,03 € [1,77 €; 39,08 €]
	1.777,00 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.677,02 € [1,77 €; 98,21 €]
Teilpopulation 2		
Bendamustin in Kombination mit Rituximab		
Bendamustin	1.464,95 € (Bendamustin Accord®, 100 mg, N2, 5 St.)	1.394,18 € [1,77 €; 69,00 €]
	374,48 € (Bendamustin Accord®, 25 mg, N2, 5 St.)	355,46 € [1,77 €; 17,25 €]
Rituximab	716,88 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	676,03 € [1,77 €; 39,08 €]
	1.777,00 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.677,02 € [1,77 €; 98,21 €]
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		
Chlorambucil	137,42 € (Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten)	67,89 € [1,77 €; 7,00 €; 60,76 €]
Rituximab	716,88 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	676,03 € [1,77 €; 39,08 €]
	1.777,00 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.677,02 € [1,77 €; 98,21 €]
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		
Chlorambucil	137,42 € (Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten)	67,89 € [1,77 €; 7,00 €; 60,76 €]
Obinutuzumab	3.489,28 € (Gazyvaro® 1.000 mg, N1, 1 St.)	3.487,51 € [1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Teilpopulation 3		
Ibrutinib		
Ibrutinib	5.978,69 € (IMBRUVICA [®] , 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.976,92 € [1,77 €]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1, SGB V c: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Rabatt durch Preisermäßigung gemäß § 130a SGB V Abs. 3a Abkürzungen: Abs.: Absatz; bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; St.: Stück.		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preisermäßigungsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand 15.07.2019) (11).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Ibrutinib

Ibrutinib ist in sechs Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar.

Der AVP für IMBRUVICA[®] 140 mg, N1, 28 Stück beträgt 2.031,12 €. Von diesem AVP wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 2.029,35 €

Der AVP für IMBRUVICA[®] 280 mg, N1, 28 Stück beträgt 4.004,90 €. Von diesem AVP wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 4.003,13 €

Der AVP für IMBRUVICA® 420 mg, N1, 28 Stück beträgt 5.978,69 € Von diesem AVP wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 5.976,92 €

Der AVP für IMBRUVICA® 560 mg, N1, 28 Stück beträgt 7.952,47 € Von diesem AVP wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 7.950,70 €

Der AVP für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück beträgt 6.401,64 € Von diesem AVP wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 6.399,87 €

Der AVP für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück beträgt 8.516,41 € Von diesem AVP wird nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 8.514,64 €(11).

Obinutuzumab

Die Kosten für Obinutuzumab (Gazyvaro®) 1.000 mg ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 3.489,28 € Im Folgenden wird nun nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 3.487,51 €

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2019 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. Bei Substanzen in Tablettenform wird der Bedarf tablettengenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte) /Anzahl Tabletten pro Packung berechnet. Preise werden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

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 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 Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	9

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3	18
Cyclophosphamid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3	18
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	2	12
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	9
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; etc.: et cetera; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53.				

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.

In der Tabelle 3-21 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (12), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die für eine Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (12). Durch die Applikation von Obinutuzumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Bei allen o. g. Präparaten der zVT außer Chlorambucil und Ibrutinib fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung zytostatikahaltiger Lösungen an.

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
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung.	

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

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer Antikörperlösung wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 8. Ergänzungsvereinbarung zum 01.06.2018 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist. Analog für zytostatikahaltige, parenterale Lösungen sind 81,00 € abrechnungsfähig.

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-11 (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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	9 x 71,00 € = 639,00 €	2.033.937 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €	2.717.712,00 €
Cyclophosphamid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €	2.717.712,00 €
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	794.064,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	12 x 81,00 € = 972,00 €	810.648,00 €
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	355.284,00 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	355.284,00 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	9 x 71,00 € = 639,00 €	532.926,00 €
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-11, 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 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Arzneimittelkosten	Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	105.812,98 €	336.908.528,32 €
zusätzliche GKV-Kosten		639,00 €	2.034.576,00 €
Gesamtkosten		106.451,98 €	338.943.104,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation 1			
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)			
Arzneimittelkosten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	21.544,42 €	40.180.343,30 €
zusätzliche GKV-Kosten		3.342,00 €	6.232.830,00 €
Gesamtkosten		24.886,42 €	46.413.173,30 €
Teilpopulation 2			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Arzneimittelkosten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	24.513,52 €	20.468.789,20 €
zusätzliche GKV-Kosten		1.398,00 €	1.167.330,00 €
Gesamtkosten		25.911,52 €	21.636.119,20 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Arzneimittelkosten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	19.787,68 €	16.522.712,80 €
zusätzliche GKV-Kosten		426,00 €	355.710,00 €
Gesamtkosten		20.213,68 €	16.878.422,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Arzneimittelkosten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	28.226,48 €	23.569.110,80 €
zusätzliche GKV-Kosten		639,00 €	533.565,00 €
Gesamtkosten		28.865,48 €	24.073.810,32 €
Teilpopulation 3			
Ibrutinib			
Arzneimittelkosten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	77.912,90 €	37.787.756,50 €
zusätzliche GKV-Kosten		-	-
Gesamtkosten		77.912,90 €	37.787.756,50 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53.</p>			

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wurde die benötigte Anzahl an Tabletten/Infusionslösungen pro Jahr aus dem Jahresverbrauch ermittelt. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der gerundete Preis auf zwei Dezimalstellen pro Stück kalkuliert, der anschließend mit der Anzahl der Tabletten/Infusionslösungen pro Jahr multipliziert wurde. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen gerechnet. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wurden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation multipliziert wurden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.976,92 €	153.300 mg	213,46 €	365	77.912,90 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
1.000 mg x 1	3.487,51 €	8.000 mg	3.487,51 €	8	27.900,08 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fludarabin

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50 mg x 5	519,34 €	855 mg	103,87 €	18	1.869,66 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Cyclophosphamid

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 6	71,17 €	8.550 mg	11,86 €	18	213,48 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.677,02 €	5.462,5 mg	1.677,02 €	11	18.447,22 €
100 mg x 2	676,0 €		338,02 €	3	1.014,06 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Im ersten Zyklus werden bei einer KOF von 1,9 m² 712,5 mg Rituximab benötigt. Daraus werden im ersten Zyklus eine 500 mg Packung und drei 100 mg-Packungen verbraucht. In den folgenden fünf Zyklen 950 mg Rituximab, d. h. es werden je zwei 500 mg-Packungen verbraucht. Insgesamt werden elf 500 mg-Packungen und drei 100 mg-Packungen benötigt. Diese Erläuterung zur Berechnung der Jahrestherapiekosten gilt für alle folgenden Kombinationen mit der Substanz Rituximab.

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bendamustin

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	1.394,18 €	1.596 mg	278,84 €	12	3.346,08 €
25 mg x 5	355,46 €		71,09 €	24	1.706,16 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Pro Gabe werden 133 mg Bendamustin benötigt, d. h. eine 100 mg Infusionslösung und zwei 25 mg Infusionslösungen. Daraus resultieren zwölf 100 mg Infusionslösungen und 24 25 mg Infusionslösungen pro Jahr.

Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.677,02 €	5.462,5 mg	1.677,02 €	11	18.447,22 €
100 mg x 2	676,03 €		338,02 €	3	1.014,06 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 50	67,89 €	462 mg	1,36 €	240	326,40 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG werden bei einem 77,0 kg Patienten 38,5 mg Chlorambucil benötigt. Das entspricht 20 Tabletten pro Gabe und 240 Tabletten pro Jahr. Diese Erläuterung zur Berechnung der Jahrestherapiekosten gilt für alle folgenden Kombinationen mit der Substanz Chlorambucil.

Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.677,02 €	5.462,5 mg	1.677,02 €	11	18.447,22 €
100 mg x 2	676,03 €		338,02 €	3	1.014,06 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 50	67,89 €	462 mg	1,36 €	240	326,40 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Tabelle 3-35: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
1.000 mg x 1	3.487,51 €	8.000 mg	3.487,51 €	8	27.900,08 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Ibrutinib

Tabelle 3-36: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.976,92 €	153.300 mg	213,46 €	365	77.912,90 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

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 Obinutuzumab sind erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.5 auf insgesamt 3.183 über die drei Teilpopulationen hinweg geschätzt. Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab steht allen Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich zur Verfügung.

Kontraindikation und Therapieabbruchrate gemäß Fachinformation

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Ibrutinib 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 Ibrutinib kontraindiziert. Für Patienten, die ein solches Präparat einnehmen, steht die Option von Alternativtherapien zu Verfügung, so dass diese Kontraindikation keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil hat.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation haben 5 % von 981 Patienten mit B-Zell-Malignomen, die mit Ibrutinib behandelt wurden, die Therapie primär aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit Unsicherheit behaftet.

Ambulante und stationäre Versorgung

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigte, dass die antineoplastische Behandlung von Patienten mit CLL vorwiegend ambulant durchgeführt wurde (13, 14). Weniger als 1 % der mit Chemotherapien behandelten CLL-Patienten wurden rein stationär behandelt. Ein Anteil von > 99 % in der ambulanten Behandlung wäre demnach auch für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab 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.

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, 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 3.3.1 bis 3.3.6 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 Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 15.07.2019. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019. 2019.
2. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2019. 2019.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2019. 2019.
4. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2015. 2015.
5. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara®. Stand: November 2018. 2018.
6. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2017. 2017.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie. 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
8. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019. 2019.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro®. Stand: April 2019. 2019.
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017. In: Statistisches Bundesamt, editor. 5239003179004 ed2018.
11. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 15.07.2019 2019. <https://www.cgm.com/lauer-fischer>.
12. GKV Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. 2015. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
13. Alba A, Pisch F. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen. 2014.
14. Tomeczkowski J, Leisten MK, Metin H, Khuen C, Fleischmann J, Tapprich C. Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany. ISPOR 17th Annual European Congress. 2014;Poster PSY15.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 2019) 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 oder in Kombination mit Obinutuzumab 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.
- Indiziert in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW

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 einmal täglich.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination beträgt 420 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström beträgt 420 mg einmal täglich.

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

Bei der Anwendung von IMBRUVICA® in Kombination mit Anti-CD20-Therapien wird empfohlen, IMBRUVICA® vor Rituximab oder Obinutuzumab anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird.

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 280 mg einmal täglich reduziert werden.

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

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

Die empfohlenen Dosisanpassungen sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 3-37: Dosisanpassungen

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA® absetzen	IMBRUVICA® absetzen
CLL: chronisch lymphatische Leukämie; MCL: Mantelzell-Lymphom; mg: Milligramm; MW: Morbus Waldenström		

Art der Anwendung

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln/Tabletten 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/Tabletten einnehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Schwere Herzerkrankungen

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA® ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

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

Blutungsassoziierte Ereignisse

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

Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollen nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA® eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen oder Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion hemmen (Thrombozytenaggregationshemmer), mit IMBRUVICA® erhöht das Risiko für schwerwiegende Blutungen. Unter Therapie mit Antikoagulanzen wurde ein höheres Risiko für schwerwiegende Blutungen beobachtet als mit Thrombozytenaggregationshemmern. Die Risiken und Vorteile einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sind bei einer gleichzeitigen Anwendung mit IMBRUVICA® abzuwägen. Es ist auf Anzeichen und Symptome für Blutungen zu achten.

Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sollen vermieden werden.

Die Behandlung mit IMBRUVICA® soll vor und nach einem chirurgischen Eingriff je nach Art des Eingriffs und Höhe des Blutungsrisikos für mindestens 3 bis 7 Tage unterbrochen werden.

Der Mechanismus für die blutungsassoziierten Ereignisse ist nicht vollständig geklärt. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht.

Leukostase

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

Infektionen

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

Nach der Anwendung von Ibrutinib bei Patienten mit vorangehender oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) einschließlich Todesfälle berichtet. Bei Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen ist bei der Differentialdiagnose eine PML in Betracht zu ziehen. Besteht Verdacht auf eine PML, sollen geeignete diagnostische Untersuchungen durchgeführt und die Behandlung unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Wenn Zweifel bestehen, sollen eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML einschließlich einer MRT-Untersuchung, vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen 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.

Kardiale Arrhythmien

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

Bei Patienten, bei denen sich Anzeichen und/oder Symptome einer ventrikulären Tachyarrhythmie entwickeln, soll IMBRUVICA® vorübergehend abgesetzt werden und vor einer eventuellen Wiederaufnahme der Therapie soll eine gründliche klinische Nutzen-Risiko-Beurteilung durchgeführt 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.

Virus-Reaktivierung

Bei Patienten, die IMBRUVICA® erhalten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet. Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status soll vor der Einleitung der Behandlung mit IMBRUVICA® bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Testergebnis für eine HBV-Infektion wird das Konsultieren eines in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Arztes empfohlen. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie soll vor Behandlungsbeginn ein Spezialist für Lebererkrankungen konsultiert werden und der Patient soll in Übereinstimmung mit den lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Hypertonie

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten traten Fälle von Hypertonie auf. Der Blutdruck soll bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten regelmäßig kontrolliert werden und während der Behandlung mit IMBRUVICA® soll bei Bedarf eine antihypertensive Therapie initiiert oder eine bereits bestehende antihypertensive Therapie angepasst werden.

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 CYP3A4-Inhibitoren und starken oder mäßigen CYP3A4-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 pro Tag) erhielten, wurde keine maximal tolerierte Dosis erreicht. In einer separaten Studie wurde bei einem gesunden Probanden bei einer Dosierung von 1.680 mg eine reversible Erhöhung der Leberenzyme [Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)] vom Grad 4 festgestellt.

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 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 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.

Unverträglichkeit gegenüber sonstigen Bestandteilen

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Imbruvica Tabletten nicht einnehmen.

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 gestillte Kinder 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

IMBRUVICA® hat einen geringen Einfluss 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.

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 – 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.

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.

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 3-38: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z. B. 70%, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	2. Quartal 2019
Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; z. B.: zum Beispiel.	

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 Risk Minimization Measures and Pharmacovigilance Activities“ (V.3) des Risk Management Plans wurden alle hier benannten identifizierten bzw. möglichen Risiken dieses Arzneimittels (bis auf das Risiko für eine mögliche Hepatitis-B-Reaktivierung) im Rahmen routinemäßiger risikominimierender Maßnahmen als ausreichend abgedeckt erachtet, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden. Die routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen beziehen sich auf die detaillierten Beschreibungen der Produktinformation des Arzneimittels.

Hinsichtlich des Risikos für eine mögliche Hepatitis-B-Reaktivierung während der Behandlung mit IMBRUVICA® gemäß Abschnitt „Additional Risk Minimization Measures“ (V.2) des Risk Management Plans wurde - neben der Aufnahme entsprechender Hinweise in Fach- und Gebrauchsinformation - unter anderem in den EU-Mitgliedstaaten am 17. Juli 2017 ein entsprechendes Informationsschreiben mit Hintergrundinformationen und Empfehlungen an heilberufliche Fachkreise (in Deutschland in Form eines Rote Hand Briefes) versendet.

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: EU Risikomanagementplan des Zulassungsinhabers, sowie die Fachinformation von Ibrutinib (1, 2).

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019.* 2019.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib. (Version 14.0).* 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-39 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-39 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Entfällt	Entfällt	Entfällt

Abkürzungen: etc.: et cetera; Nr.: Nummer.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Entfällt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-39, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-39 bei.

Entfällt.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Entfällt.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Entfällt.