

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

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 B

*IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab zur
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus
Waldenström*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann Arbor-Klassifikation (1971).....	15
Tabelle 3-2: Internationaler Prognostischer Index (ISSWM)	15
Tabelle 3-3: Kriterien zur Initiierung der Therapie von Morbus Waldenström.....	16
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C82 - C88)	23
Tabelle 3-5: Anteile der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome an allen Neuerkrankungen C82 - C88, nach Geschlecht, Deutschland 2013 - 2014.....	23
Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz des Morbus Waldenström (Annäherung über C88) für Deutschland in 2018 – eigene Berechnung	24
Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz des Morbus Waldenström für Deutschland im Jahr 2018 – eigene Berechnung	24
Tabelle 3-8: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz des Morbus Waldenström in Deutschland über die nächsten fünf Jahre.....	25
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten für das Jahr 2019	27
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2018.....	27
Tabelle 3-12: Erläuterung zur Herleitung der Zielpopulation bzw. der relevanten GKV- Population für den Anteil an Patienten, die in der Erstlinie für eine Chemo- Immuntherapie geeignet sind	28
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-20: 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).....	46

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	47
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	47
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	48
Tabelle 3-24: Dosisanpassungen	54
Tabelle 3-25: Durchführung von Maßnahmen.....	63
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Erstlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie..	17
Abbildung 3-2: Zweitlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZ	Allgemeinzustand
BR	Bendamustin + Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
β2M	β ₂ -Mikroglobulin
ca.	Circa
C _{max}	Maximale Konzentration
CHMP	Committee of Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CXCR	CXC Chemokine Receptor
DCR	Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab
DDD	Defined Daily Dose
d. h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
dL	Deziliter
DLBCL	Diffuse Lage B-Cell Lymphom (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
evtl.	Eventuell
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Immunglobulin
i.H.v.	In Höhe von
ISSWM	International Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia
IRC	Independent Review Committee
IU	International Unit
kfm.	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkasse
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LPL	Lymphoplasmazytisches Lymphom
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein Kinase
Max.	Maximal
MCL	Mantelzell-Lymphom
mg	Milligramm
Mio.	Million
MR	Minor Response (Geringfügiges Ansprechen)
ms	Millisekunde
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response 88
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nf- κ B	Nuclear-factor-Kappa-B
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Not Reported (Nicht berichtet)
NR.	Nummer
NRW	Nordrhein-Westfalen
o. a.	Oben aufgeführt
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
p. a.	Pro anno (im Jahr)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PS	Performance Score
Q.	Quartal
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-FC	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Response Rate (Ansprechrage)

Abkürzung	Bedeutung
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
sog.	Sogenannt
TN	Treatment naïve (Behandlungsnaiv)
TR	Treatment Failure
TTP	Time to Progression (Zeit bis Krankheitsprogression)
u. a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
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 Anwendungsgebiet von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab umfasst erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW) (1).

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 13.03.2019 fand eine Beratung beim G-BA für das von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab umfasste Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström“ statt (Vorgangsnummer 2019-B-012) (2). Als zVT wurde vom G-BA die patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien bestimmt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation von Ibrutinib sowie die Niederschriften des G-BA zur Beratungsanforderung zugrunde gelegt (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-012. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung des Morbus Waldenström. 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.

Der Morbus Waldenström, auch Waldenströms Makroglobulinämie genannt, ist eine lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, die durch die Infiltration lymphoplasmatischer Zellen in das Knochenmark und durch eine monoklonale Immunglobulin M (IgM)-Makroglobulinämie gekennzeichnet ist. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen, deren klinischer Verlauf durch langsames Wachstum mit regelmäßigen Rezidiven gekennzeichnet ist. Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) handelt es sich um ein lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) (1, 2).

Das mittlere Alter der Patienten beim Auftreten des Morbus Waldenström liegt bei etwa 65 Jahren, nur selten sind Patienten unter 40 Jahren betroffen. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf und ist bei Kaukasiern häufiger als bei anderen Ethnizitäten zu beobachten (3).

Pathogenese und Risikofaktoren

In ca. 20 % der Patienten mit Morbus Waldenström existiert eine familiäre Prädisposition (4).

Bisher konnte keine ursächliche Mutation bei Morbus Waldenström identifiziert werden. Jedoch zeigen etwa 90 % der Patienten mit Morbus Waldenström eine somatische Mutation im MYD88-Gen. Dabei kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Leucin zu Prolin an der Position 265 im MYD88-Molekül (MYD88 L265P). MYD88 ist ein Adaptor-Molekül im Toll-like-Rezeptor- und Interleukin-1 Rezeptor-Signalweg und spielt somit eine Rolle im NF- κ B-Signalweg. Durch die MYD88 L265P-Mutation kommt es zu einer Aktivierung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), des NF- κ B-Signalübertragungswegs und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und somit zur Proliferation der Morbus Waldenström-Zellen (5-7).

Ibrutinib blockiert die MYD88-Signalübertragung über eine Hemmung der vorgeschalteten BTK und induziert die Apoptose von kultivierten Morbus Waldenström-Zellen (8). Demzufolge bietet Ibrutinib einen neuen therapeutischen Ansatz, der spezifisch an einem wesentlichen molekularen pathogenetischen Mechanismus des Morbus Waldenström ansetzt.

Darüber hinaus zeigen ca. 30 % der Patienten mit Morbus Waldenström eine Mutation im CXCR4-Gen, einem Chemokin-Rezeptor, durch den das Überleben von Morbus Waldenström-Zellen begünstigt wird (9).

Als Folge dieser Mutationen kommt es zu einer ungehemmten klonalen Vermehrung von zum Teil reifen plasmazellulär differenzierten aber funktionsgestörten B-Lymphozyten mit obligatem Knochenmarkbefall sowie zu einer Infiltration verschiedener Gewebe und zur Überproduktion von IgM (Gammopathie). Von der Infiltration sind vor allem die Milz und die Lymphknoten betroffen. Seltener werden andere Organsysteme wie die Leber, die Augen oder das zentrale Nervensystem (Bing-Neel-Syndrom) befallen. Die Infiltration des Knochenmarks führt unter anderem zur Verdrängung der hämatopoetischen Stammzellen. Die Überproduktion von IgM kann zu einem Hyperviskositätssyndrom führen (3).

Symptomatik

Zu den häufigsten unspezifischen Symptomen gehören Müdigkeit, welche zwei Drittel aller Morbus Waldenström-Patienten betrifft und B-Symptome, zu denen Fieber über 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten gezählt werden (10).

Weitere Symptome sind Blutungen, Benommenheit, Verwirrtheit sowie weitere neurologische Symptome wie Sehstörungen, welche eine Folge der IgM-Paraproteinämie-induzierten Mikrozirkulationsstörungen sind (11).

Die Patienten haben teilweise starke Schmerzen als Folge der bei ca. jedem fünften Patienten auftretenden IgM-assoziierten Neuropathien oder Typ I-Kryoglobulinämien, teilweise mit Ausbildung eines Raynaud-Syndroms (3).

Das klinische Bild wird einerseits durch die Ausbreitung des zugrunde liegenden Lymphoms und andererseits durch die IgM-Serumkonzentration geprägt. Die Ausdehnung des Lymphoms im Knochenmark führt zu einer hämatopoetischen Insuffizienz mit Anämie, Infektionen und Blutungen. Die Infiltration der verschiedenen Organe führt zu einer Hepatosplenomegalie (Leber- und Milzvergrößerung), einer Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung), einer Purpura (punktförmige Hautblutungen) (in 20 %, 15 % bzw. 9 % der Fälle) und einigen selteneren Symptomen, welche durch die Gewebsverdrängung entstehen können (3).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Morbus Waldenström erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Da beim Morbus Waldenström das Knochenmark befallen ist, werden alle Patienten dem Stadium IV zugeordnet (Tabelle 3-1) (3).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann Arbor-Klassifikation (1971)

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (IE).
II	Nodaler Befall (II) und/oder lokalisierte extranodale Herde (IIE) in ≥ 2 Regionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Nodaler Befall (III) und/oder lokalisierte extranodale Herde (IIIE) auf beiden Seiten des Zwerchfells, ggf. mit Milzbefall (IIIS oder IIISE)
IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Quelle: (12)

Prognose

Morbus Waldenström ist eine unheilbare Erkrankung und schreitet unbehandelt typischerweise schleichend voran.

Für die Prognose sind ein fortgeschrittenes Alter, die Höhe des β_2 -Mikroglobulins, der Grad der Anämie und Thrombozytopenie und die Höhe der Gammopathie entscheidend (13). Diese Parameter werden im sog. „*International Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia*“ (ISSWM) zusammengefasst. Dieser prognostische Index unterscheidet drei Risikogruppen voneinander, wobei die Hochrisiko-Patienten ein 5-Jahresüberleben von 36 % im Vergleich zu 87 % in der Niedrigrisikogruppe aufweisen (Tabelle 3-2). Zur Niedrigrisikogruppe zählen Patienten unter 65 Jahren mit maximal einem Risikofaktor, während ein Alter über 65 Jahren oder zwei Risikofaktoren die intermediäre Gruppe und das Vorliegen von mehr als zwei Risikofaktoren die Hochrisikogruppe definieren.

Tabelle 3-2: Internationaler Prognostischer Index (ISSWM)

Risikogruppe	Niedrig	Intermediär	Hoch
Alter	< 65 Jahre	< 65 Jahre > 65 Jahre	Alle
Weitere Risikofaktoren^a			
Hb < 11,5 g/dL			
Thrombozyten < 100.000 x 10 ⁹ /L	0 - 1	2	≥ 3
β_2 M > 3 mg/L			
IgM > 70 g/L			
5-Jahres ÜLR (%)	87	68	36

a: Weitere Risikofaktoren - jeder der vier Parameter zählt als ein Risikopunkt.
Abkürzungen: β_2 M: β_2 -Mikroglobulin; Hb: Hämoglobin; IgM: monoklonale Proteinkonzentration; ÜLR: Überlebensrate.
Quelle: (13)

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.

Überblick der Therapien für den Morbus Waldenström und Behandlungsziele

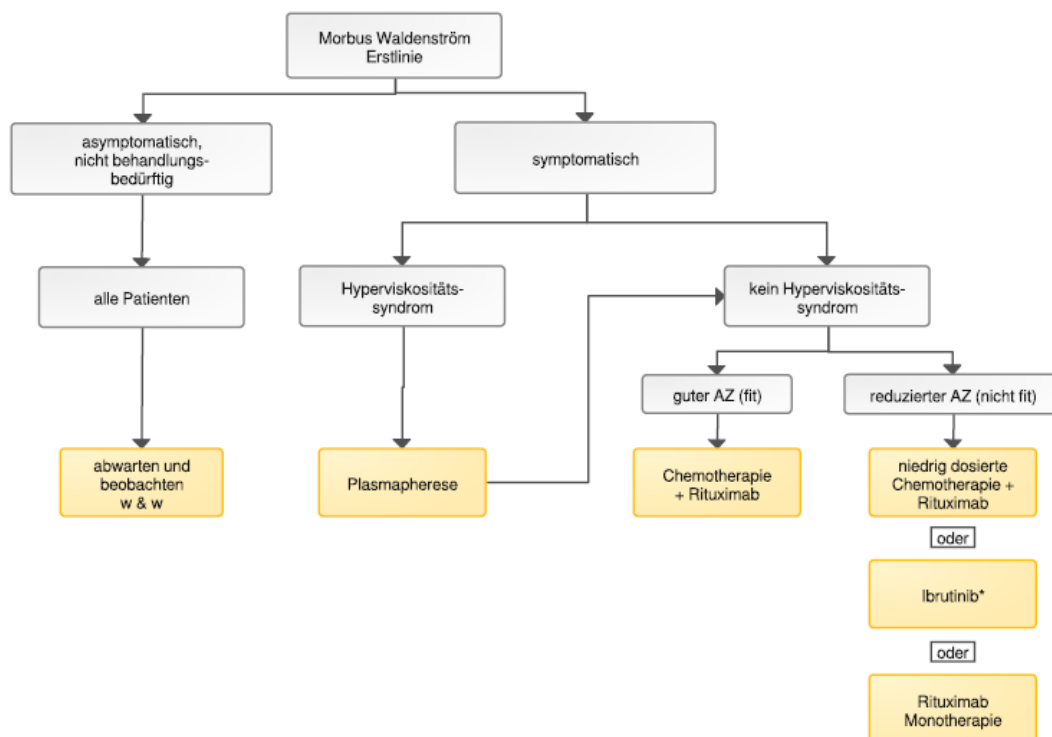
Die Therapie des Morbus Waldenström erfolgt gemäß der klinisch relevanten nationalen Onkopedia- und der internationalen ESMO-Leitlinie sowie der Empfehlungen des European Myeloma Network (3, 14, 15). Eine Behandlung sollte nur beim Vorliegen krankheits-assoziiertes Symptome erfolgen. Die Kriterien für diese Initiierung sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen und bei denen lediglich aufgrund der Laborparameter auf eine Krankheitsprogression zu schließen ist (z. B. leichte Hb-Wertabfälle oberhalb von 10 g/dL, leichte IgM-Anstiege, eine milde Lymphadenopathie oder Splenomegalie ohne Beschwerden), sollten ausschließlich einer engmaschigen Überwachung unterzogen werden (15, 16).

Tabelle 3-3: Kriterien zur Initiierung der Therapie von Morbus Waldenström

Klinische Kriterien für die Initiierung einer Therapie	Laborparametrische Kriterien für die Initiierung einer Therapie
Wiederkehrendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue	Symptomatische Kryoglobulinämie
Hyperviskosität	Durch Kälteagglutinine bedingte Anämie
Lymphadenopathie - symptomatisch oder <i>bulky</i> (≥ 5 cm max. Durchmesser)	Immunhämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie
Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie	Durch Morbus Waldenström bedingte Nephropathie
Symptomatische Organomegalie und/oder Infiltration der Organe/des Gewebes	Durch Morbus Waldenström bedingte Amyloidose
Periphere Neuropathien aufgrund von Morbus Waldenström	Hämoglobin ≤ 10 g/dL
	Anzahl der Blutplättchen $< 100 \times 10^9/L$
Quelle: (16)	

In Deutschland sind nur die Wirkstoffe Chlorambucil, Ibrutinib als Einzelsubstanz sowie die Corticosteroide Prednison und Prednisolon explizit für eine Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen (17-20). Die nach den Leitlinien empfohlenen Behandlungsoptionen umfassen allerdings auch Therapieregime, die nicht für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen sind (3, 15). Chlorambucil und Corticosteroide finden gemäß der Onkopedia-Leitlinie in den Therapieempfehlungen keine Erwähnung. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die meisten Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström nicht auf den Ergebnissen großer randomisierter Studien basieren. Die Mehrzahl der publizierten Daten stammt aus Beobachtungsstudien. Die meisten eingesetzten Substanzen sind für andere hämatologische Erkrankungen zugelassen (21).

Die Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach evtl. vorhandenen Komorbiditäten des Patienten (16). Ein Therapie-Algorithmus aus der Onkopedia-Leitlinie für die Erstlinien-Therapie ist in Abbildung 3-1 dargestellt (3).



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

AZ - Allgemeinzustand, * nicht geeignet für Immunchemotherapie

Quelle: (3)

Abbildung 3-1: Erstlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie

Erstlinien-Therapie

Laut Leitlinien der Onkopedia und der ESMO ist bei Vorliegen einer symptomatischen Hyperviskosität eine initiale Plasmapherese zur raschen Senkung der Viskosität erforderlich (3, 15). Im Anschluss daran soll eine systemische Therapie durchgeführt werden (15, 16).

Wesentlicher Bestandteil der Erstlinientherapie des Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie aus dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und einer Chemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind BR (Bendamustin + Rituximab), FCR (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab), R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) oder DCR (Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab). Keines dieser Kombinationsregime ist für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen.

Ein randomisierter Vergleich von BR versus R-CHOP bei unbehandelten Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zeigte eine Überlegenheit von BR in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) und die Toxizität. Die Subgruppe von 40 auswertbaren Morbus Waldenström-Patienten zeigte nach 45 Monaten Nachbeobachtung einen signifikanten Vorteil des medianen PFS unter BR von 69,5 Monaten im Vergleich zu 28,1 Monate unter R-CHOP (22).

Als weitere Therapieoption im Rahmen einer Chemo-Immuntherapie wird eine Bortezomib-Rituximab-Kombination mit oder ohne Dexamethason aufgrund ihrer Wirksamkeit in der Therapie des Morbus Waldenström empfohlen (3, 16). Die Bortezomib-basierten Kombinationstherapien besitzen ebenfalls keine Zulassung für die Behandlung des Morbus Waldenström.

Für Patienten in der Erstlinien-Therapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, stellen laut Onkopedia-Leitlinie dosisreduzierte Chemo-Immuntherapie-Regime oder eine Monotherapie mit Ibrutinib oder Rituximab mögliche Therapieoptionen dar (3).

Ibrutinib als Einzelsubstanz ist in der Erstlinientherapie zugelassen für Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind (20). Diese Zulassung basierte auf einer einarmigen Phase-II-Studie, in der Ibrutinib bei Patienten mit vorbehandeltem Morbus Waldenström untersucht wurde.

Eine Monotherapie mit Rituximab stellt für ältere, komorbide Patienten eine Alternative mit geringer Toxizität, jedoch mit geringen Ansprechraten von 20 - 50 % im Vergleich zu Kombinationsregimen mit Chemo-Immuntherapie dar. Die Monotherapie mit Rituximab ist nicht zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström. Zu beachten ist auch, dass es unter einer Monotherapie mit Rituximab zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg (Flare-Phänomen) mit der Gefahr einer kritischen Hyperviskosität kommen kann (23). Daher ist Rituximab nicht bei Patienten mit einem durch IgM verursachten Hyperviskositätssyndrom indiziert. Bei hohen IgM-Werten (> 50 g/L) sollte deshalb vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM-Konzentration im Serum gesenkt werden (3). Zudem ist zu berücksichtigen, dass das Ansprechen auf eine Monotherapie mit Rituximab mit einer medianen Zeit von mehr als vier Monaten verzögert erfolgt.

Chlorambucil als Einzelsubstanz besitzt zwar eine Zulassung für Morbus Waldenström, aufgrund der geringen Wirksamkeit wird der Monotherapie jedoch nur eine geringe klinische Relevanz beigemessen. In einem prospektiv randomisierten Vergleich bei nicht vorbehandelten Patienten konnte gezeigt werden, dass die Monotherapie mit Chlorambucil der nicht zugelassenen Fludarabin Monotherapie sowohl in Hinblick auf PFS als auch das Überleben signifikant unterlegen war (24). Das mediane Überleben war nach einer medianen Nachbeobachtung von 36 Monaten im Fludarabin-Arm nicht erreicht und betrug im Chlorambucil-Arm 69,8 Monate (95 %-KI: 61,6 bis 79,8 Monate; $p = 0,014$) (24). Fludarabin besitzt im Gegensatz zur Chlorambucil keine Zulassung für die Behandlung des Morbus Waldenström (25). So findet die Monotherapie mit Chlorambucil in der Onkopedia-Leitlinie zum Morbus Waldenström keine Erwähnung mehr.

Eine Erhaltungstherapie außerhalb klinischer Studien wird beim Morbus Waldenström nicht empfohlen (3, 15).

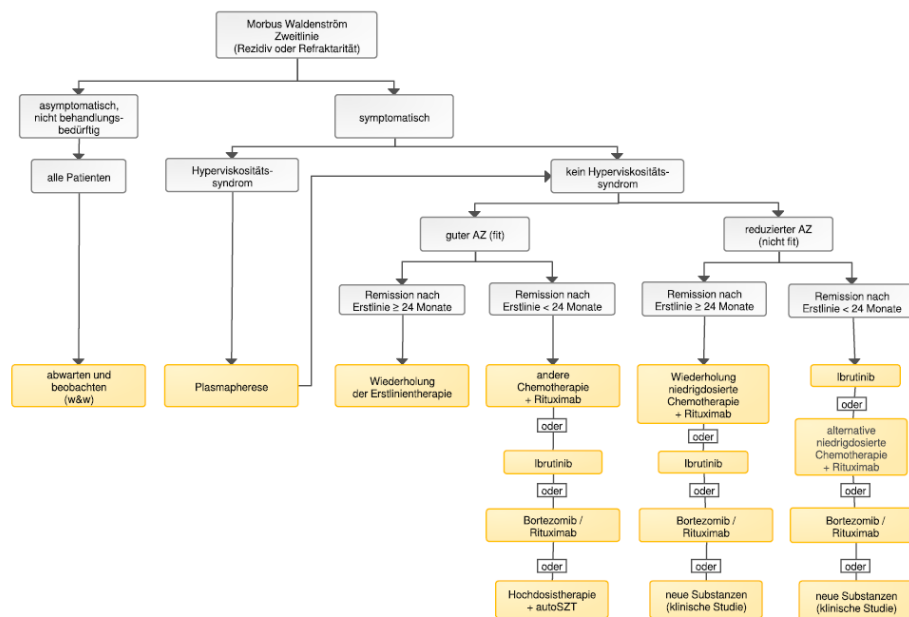
Therapie im Rezidiv

In der Regel erleiden die Patienten nach der Erstlinien-Therapie einen Rückfall. In der Rezidivtherapie werden in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und der Remissionsdauer Chemo-Immuntherapien oder eine Ibrutinib Monotherapie empfohlen (3, 15). Bei kurzer Remissionsdauer wird ein Wechsel des Therapieregimes empfohlen, bei längerer Remission von ≥ 2 Jahren kann eine Wiederholung der Primärtherapie erwogen werden (3). Gängige chemo-immuntherapeutische Therapieoptionen für die Behandlung von rezidierten Patienten sind die nicht für Morbus Waldenström zugelassenen Kombinationsregime aus chemotherapeutischen Substanzen und Rituximab (z. B. BR, FCR, R-CHOP, R-FCM, etc.)

Ibrutinib als Einzelsubstanz ist für vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström zugelassen. Die Zulassung basiert auf einer einarmigen Phase-II-Studie mit rezidierten/refraktären Patienten, bei denen Ibrutinib eine Ansprechrate von 90 % zeigte. Das Ansprechen von Ibrutinib ist vom Mutationsstatus des MYD88^{L265P}-Gens und CXCR4-Gens abhängig: bei fehlender Mutation dieser Gene wurde unter Ibrutinib ein geringeres Gesamtansprechen von 50 % erreicht (26). Das Fehlen der Mutation im MYD88-Gen tritt bei < 10 % der Patienten mit Morbus Waldenström auf (7).

Gemäß den Empfehlungen der Onkopedia Leitlinie kann auch die Kombination von Rituximab und Bortezomib eine Therapieoption im Rezidiv darstellen.

Bei jüngeren Patienten kann individuell eine Hochdosiskonsolidierung oder bei Hochrisikopatienten eine allogene Transplantation diskutiert werden (3, 27, 28).



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention; Bortezomib nur als „off-label use“ einsetzbar

Quelle: (3)

Abbildung 3-2: Zweitlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie

Therapeutischer Bedarf

Neben den explizit für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassenen Wirkstoffen Ibrutinib, Chlorambucil und Prednison/Prednisolon stehen zusätzlich nur Wirkstoffe mit einer allgemeinen Zulassung für das Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die im Rahmen ihrer Zulassung nicht explizit in der Indikation des Morbus Waldenström getestet worden sind. Für Rituximab-haltige Chemo-Immunregime existiert keine Zulassung für die Behandlung des Morbus Waldenström. Die Anzahl der zugelassenen Therapieoptionen ist damit limitiert.

Während die Monotherapie mit Rituximab in diversen Leitlinien als Behandlungsoption aufgeführt wird, besitzt der Wirkstoff in diesem Anwendungsgebiet keine Zulassung und ist zudem mit einer Erhöhung der IgM-Werte assoziiert (3, 14).

Darüber treten bei Anwendung der chemotherapeutischen Substanzen patientenrelevante Nebenwirkungen, wie z. B. Myelosuppressionen und periphere Neuropathien auf. Das grundsätzliche Problem der verfügbaren Therapien, insbesondere der zytostatischen Therapieoptionen ist, dass sie mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter erschöpfen. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen.

Darüber hinaus ist die Gabe von Chemotherapien mit einer langfristigen Entstehung von bösartigen Zweitmalignomen assoziiert, was bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen ist (29, 30). So betrug die kumulative 6-Jahresinzidenz an Zweitmalignomen für das zur Morbus Waldenström-Therapie zugelassene Chlorambucil insgesamt 20,6 % (24).

Bisher existiert kein klarer Therapiestandard für die Behandlung des Morbus Waldenström, da die Evidenzlage zu den verschiedenen in den Leitlinien angeführten Therapie mangelhaft ist. Auch deshalb soll bei Patienten mit gutem oder eingeschränktem Allgemeinzustand nach Empfehlung der ESMO-Leitlinie die Behandlung im Rahmen klinischer Studien geprüft werden (15).

Insgesamt ergibt sich der therapeutische Bedarf an weiteren Substanzen mit neuem Wirkmechanismus:

- aus der begrenzten Anzahl bzw. eingeschränkten Zulassung explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente,
- durch die schlechte Evidenzlage zur Wirksamkeit der bisher verwendeten Therapieregime und
- durch die mit der Chemotherapie assoziierten Akut- und Langzeit-Toxizität.

Dieser Bedarf soll durch eine Therapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gedeckt werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ibrutinib ist der erste für die Versorgung von Morbus Waldenström-Patienten zugelassene Vertreter der Inhibitoren der BTK. Es handelt sich um ein kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase.

Abgesehen von Ibrutinib als Einzelsubstanz, welches seit dem Jahr 2015 eine Zulassung besitzt für Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, sind lediglich Chlorambucil, Prednison und Prednisolon spezifisch für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen.

Damit standen bisher für die Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Die bereits seit längerer Zeit zugelassenen Wirkstoffe Chlorambucil, Prednison und Prednisolon spielen aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit nur eine untergeordnete Rolle in der Versorgung und konnten den Therapiebedarf bisher nicht decken. Für weitere empfohlene Kombinationstherapien steht kaum hochwertige Evidenz zur Verfügung, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieregime zu beurteilen. Stattdessen basieren aktuelle Therapieempfehlungen häufig auf nicht kontrollierten Beobachtungsstudien.

Auch die Zulassung von Ibrutinib als Einzelsubstanz basiert auf einer relativ kleinen, nicht vergleichenden Phase-II-Studie, in die nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen worden waren. Obwohl für nicht vorbehandelte Patienten damals keine Daten für die Therapie mit Ibrutinib vorlagen, wurde die Zulassung ebenfalls für nicht vorbehandelte Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, ausgesprochen.

Für jüngere und fitte Patienten, die keine Vortherapie erhalten haben, stand bisher keine effektive und zugelassene Therapie zur Verfügung.

Der beschriebene therapeutische Bedarf wird durch die Chemotherapie-freie Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab gedeckt.

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 des Morbus Waldenström (MW)

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Morbus Waldenström 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.

In dieser Analyse werden Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) ausgewiesen, zu denen nach offizieller WHO Klassifikation auch der Morbus Waldenström zählt. Explizite Daten für Morbus Waldenström werden hier allerdings nicht dargelegt. Im Rahmen der Abfragefunktion zur Inzidenz bei Non-Hodgkin-Lymphomen wird nur die ICD-Kodierung C88 „Bösartige immunproliferative Krankheiten“ aufgeführt, die neben dem unter C88.0 kodierten Morbus Waldenström noch weitere Erkrankungen enthält (C88.2 Bösartige immunproliferative Krankheiten; C88.3 Immunproliferative Dünndarmkrankheit, C88.4 Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes [MALT-Lymphom], C88.7 Sonstige bösartige immunproliferative Krankheiten und C88.9 Bösartige immunproliferative Krankheit, nicht näher bezeichnet). Damit stellt eine Berücksichtigung von C88 eine Überschätzung der Inzidenz und Prävalenz des Morbus Waldenström dar. Mangels anderer Daten wird jedoch zunächst auf die Daten des RKI für die Ableitung der Inzidenz und Prävalenz zurückgegriffen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland im Indikationsgebiet der Non-Hodgkin-Lymphome.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C82 - C88)

3.26 Non-Hodgkin-Lymphome

Tabelle 3.26.1

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C82–C88

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.140	8.010	9.160	7.880	9.700	8.600
rohe Erkrankungsrate ¹	23,2	19,5	23,1	19,1	23,9	20,6
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	16,1	11,7	15,9	11,2	16,0	11,8
mittleres Erkrankungsalter ³	70	72	70	73		
Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	3.507	2.992	3.560	2.949	3.619	2.975
rohe Sterberate ¹	8,9	7,3	9,0	7,1	9,0	7,2
standardisierte Sterberate ^{1,2}	5,5	3,3	5,5	3,1	5,4	3,1
mittleres Sterbealter ³	75	78	75	79	76	79

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz	31.400	28.100	51.100	46.800
absolute Überlebensrate (2013–2014) ⁴	57 (56–60)	62 (59–64)	41 (40–45)	48 (45–53)
relative Überlebensrate (2013–2014) ⁴	67 (65–70)	71 (65–73)	57 (55–60)	63 (56–70)

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median

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

Quelle: (31)

Inzidenz des Morbus Waldenström

Die Anzahl der Neuerkrankungen aller Non-Hodgkin-Lymphome wurde für das Jahr 2018 auf insgesamt 18.300 Patienten geschätzt, davon 9.700 Männer und 8.600 Frauen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anteile der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome an allen Neuerkrankungen C82 - C88, nach Geschlecht, Deutschland 2013 - 2014

Tabelle 3.26.3

Anteile der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome an allen Neuerkrankungen C82–C88, nach Geschlecht, Deutschland 2013–2014

	C82 ¹	C83 ²	C84 ³	C85 ⁴	C86 ⁵	C88 ⁶
Männer	16%	50%	8%	18%	2%	6%
Frauen	21%	45%	6%	19%	2%	8%

- ¹ Follikuläres Lymphom
- ² Nicht follikuläres Lymphom
- ³ Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- ⁴ Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- ⁵ Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
- ⁶ Bösartige immunoproliferative Krankheiten

Quelle: (31)

Bei der Betrachtung des Morbus Waldenström als eine Unterform der Non-Hodgkin-Lymphome (Annäherung über C88) beträgt der Anteil inzidenter Männer 6 %, der Anteil der Frauen 8 % (siehe Tabelle 3-6). Für Frauen und Männer gemeinsam beträgt der Anteil Morbus

Waldenström an der Anzahl der Non-Hodgkin-Neuerkrankungen rund 7 %. Es ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an Morbus Waldenström von insgesamt 1.270 Fällen, davon 582 Männer und 688 Frauen (siehe Tabelle 3-6). Aufgrund der oben dargelegten Limitationen (Annäherung über C88, die auch andere Erkrankungen als Morbus Waldenström umfasst) muss diese Größenordnung als Überschätzung angesehen werden.

Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz des Morbus Waldenström (Annäherung über C88) für Deutschland in 2018 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
Geschätzte Inzidenz Non-Hodgkin-Lymphom	9.700	8.600	18.300
Geschätzte Inzidenz Morbus Waldenström (RKI, Annäherung über C88)	582	688	1.270
Morbus Waldenström als Anteil (%) aller Non-Hodgkin-Lymphome	6 %	8 %	7 %
Quelle: (31)			

Prävalenz des Morbus Waldenström

Die 10-Jahres-Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome in Deutschland für das Jahr 2018 beläuft sich auf insgesamt 81.300 (51.100 Männer, 46.800 Frauen) (Tabelle 3-4). Basierend auf den prozentualen Anteilen des Morbus Waldenströms (Annäherung über C88) an allen Formen der Non-Hodgkin-Lymphome (Tabelle 3-5), beläuft sich die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz für Morbus Waldenström in Deutschland auf insgesamt 5.814, davon 2.070 Männer und 3.744 Frauen (vgl. Tabelle 3-7).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Prävalenz des Morbus Waldenström unter Berücksichtigung der verfügbaren Datenquelle. Da die Daten des RKI neben Morbus Waldenström weitere Diagnosen umfassen, ist dieser Wert als Überschätzung anzusehen.

Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz des Morbus Waldenström für Deutschland im Jahr 2018 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
10-Jahres-Prävalenz Non-Hodgkin-Lymphome	34.500	46.800	81.300
10-Jahres-Prävalenz Morbus Waldenström (RKI, Annäherung über C88, 7 % Gesamt, 6 % Männer, 8 % Frauen)	2.070	3.744	5.814
Quelle: (3)			

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 3-7 dargestellten 10-Jahres-Prävalenzen sowie die in Tabelle 3-6 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 Morbus Waldenström schon aufgrund des demografischen Wandels über die nächsten Jahre zunehmen wird, da der Hauptanteil der Patienten mit Morbus Waldenström älter als 65 Jahre ist (medianes Alter beträgt 72 bis 75 Jahre (3)). 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 3-8 aufgeführten Veränderungen.

Tabelle 3-8: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz des Morbus Waldenström in Deutschland über die nächsten fünf Jahre

Jahr	Inzidenz	10-Jahres Prävalenz
2019	1.270	5.814
2020	1.283	5.872
2021	1.296	5.931
2022	1.308	5.990
2023	1.322	6.050

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström	1.015	885

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 Patienten mit Morbus Waldenström. Da aus bereits abgeschlossenen Verfahren in der Indikation Morbus Waldenström vom G-BA festgelegte Angaben zur GKV-Population existieren, zieht Janssen-Cilag zur Berechnung der Anzahl der Patienten im relevanten Anwendungsgebiet Angaben aus den bereits abgeschlossenen Verfahren heran.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ibrutinib im Anwendungsgebiet des Morbus Waldenström (2016-02-01D-212) wurde die Anzahl an GKV-Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind im G-BA Beschluss auf ca. 430 bis 1.000 Patienten festgesetzt (32).

Da es sich bei dem vorliegend zur Bewertung stehenden Anwendungsgebiet um eine breitere Zulassung handelt, die die komplette Erstlinientherapie inkludiert, muss der Anteil an Patienten mit Morbus Waldenström in Erstlinien-Therapie, der für eine Chemo-Immuntherapie geeignet ist, zusätzlich auf die bereits bestehende Patientenpopulation angerechnet werden. Dieser Anteil wurde bereits in dem o. a. Verfahren zur Herleitung der Zielpopulation kalkuliert und für das Jahr 2019 angepasst, indem die Steigerungsrate von 1 % für die dazwischenliegenden Jahre 2017, 2018 und 2019 angerechnet worden ist.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten für das Jahr 2019

Teilpopulation	Anzahl der GKV-Patienten 2016	Anzahl der GKV-Patienten 2019 (Steigerungsrate 1 %/Jahr)
Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	(430 - 1.000 ^a) 715 ^a	(443 - 1.030 ^c) 737 ^c
Patienten mit Morbus Waldenström in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	144 ^b	148 ^c
Gesamt Patienten mit Morbus Waldenström	859 ^{a b}	885 ^c
a: Vgl. G-BA Beschluss 2016-02-01-D-212 b: Vgl. Herleitung der Zielpopulation Modul 3C Nutzenbewertung 2016-02-01-D-212 c: Angepasste Zahlen für das Jahr 2019 unter Anwendung der Steigerungsrate von 1 % für die Jahre 2017, 2018 und 2019 Quelle: (32, 33)		

Entsprechend der in Tabelle 3-10 dargestellten Größenordnungen ergibt sich durch Addition der beiden Teilpopulationen die GKV-Population für das vorliegende Anwendungsgebiet, die 859 Patienten umfasst. Unter Berücksichtigung einer Steigerungsrate von 1 % p. a. ergibt sich eine GKV-Population in Höhe von 885 Patienten.

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 3-11: 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 %
Quelle: (34, 35)	

Rechnet man die GKV-Population unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Anteils an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung hoch, ergeben sich als Größenordnung für die Zielpopulation 1.015 Patienten.

Erläuterung zur Herleitung der Zielpopulation bzw. der relevanten GKV-Population

Da Morbus Waldenström über eine Kodierung nach ICD-10-Klassifikation verfügt (ICD-Code C88.0), ist eine Analyse von Krankenkassendaten zur Ableitung epidemiologischer Kennzahlen durchführbar. Diese nachfolgend dargelegte Analyse wurde bereits in dem letzten Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung der Ziel- und GKV-Population herangezogen und eine Beschreibung des Vorgehens sowie der Datenquelle ausführlich vorgenommen (33). Es wird nachfolgend deshalb nur auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Fragestellung fokussiert.

Tabelle 3-12: Erläuterung zur Herleitung der Zielpopulation bzw. der relevanten GKV-Population für den Anteil an Patienten, die in der Erstlinie für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind

Variable/ Population	Mittelwert (absolut)	Minimum bis Maximum	Anteil/Kommentar/ Referenz
1. Prävalenz	3.549	2.121 - 4.976	Minimum: SEER-Datenbank (Prävalenzrate: 0,0026 %), Maximum: Krankenkassendatenanalyse (Prävalenzrate: 0,0061 %)
2. Patienten mit Chemotherapiestart Anteil (9,3 %) von 1	330	197 - 462	In der KK-Analyse hatten innerhalb eines Jahres (2012) 10 von 108 (9,3 %) aller Patienten mit Morbus Waldenström Diagnose eine Chemotherapie begonnen.
3. Patienten mit Erstlinien Therapiestart Anteil (60 %) von 2	198	118 - 277	In der KK-Analyse haben 9,3 % (10 Patienten von 108) innerhalb eines Jahres (2012) eine Chemotherapie begonnen. Davon haben 3 inzidente und 3 prävalente Patienten eine Erstlinien-Therapie begonnen, was insgesamt 6 von 10 therapierten Patienten entspricht (60 %).
4. Patienten mit Monotherapie in Erstlinie Anteil (16,7 %) von 3	33	20 - 46	Von den 6 Patienten in Erstlinien-Therapie hat 1 Patient eine Monotherapie erhalten (16,7 %).

Variable/ Population	Mittelwert (absolut)	Minimum bis Maximum	Anteil/Kommentar/ Referenz
5. Patienten mit Folgelinientherapien (refraktäre/rezidierte Patienten) Anteil (40 %) von 2	132	79 - 185	In der KK-Analyse hatten innerhalb eines Jahres (2012) 10 von 108 (9,3 %) eine Chemotherapie erhalten. Davon waren 6 Patienten in Erstlinien-Therapie, die restlichen 4 Patienten erhielten demnach eine Folgetherapie (refraktäre Patienten/Patienten mit Rezidiv). Dies entspricht 40 %.
6. Patienten mit Chemotherapie Anteil (18,4 %) von 1	653	390 - 916	In der KK-Analyse hatten innerhalb von zwei Jahren (2010 - 2011) vor dem Indexjahr (2012) 20 von 108 (18,4 %) aller Patienten mit Morbus Waldenström-Diagnose eine Chemotherapie.
7. Zielpopulation – Gesamt (Erst- und Folgelinien) Addition von 3, 5 und 6	983	587 - 1.378	
8. davon GKV (87,2 %) – GKV-Zielpopulation	857	512 - 1.202	Der Anteil der GKV-Population betrug für 2018 87,2 %. Dieser Anteil wurde auch für 2019 angenommen.
9. Zielpopulation – Gesamt (Erstlinie [nicht geeignet für Chemo- Immuntherapie] und Folgelinien) Addition von 4, 5 und 6	818	489 - 1.147	
10. davon: GKV (87,2 %) – GKV-Zielpopulation	713	426 - 1.000	Der Anteil der GKV-Population betrug für 2018 87,2 %. Dieser Anteil wurde auch für 2019 angenommen.
Quelle: (33-35)			

Da über eine Literaturrecherche keine Daten zur Prävalenz gefunden werden konnten und diese im Orphanet als „unbekannt“ angegeben wird, wurde zur Berechnung der Prävalenz die von Janssen-Cilag beauftragte Krankenkassendatenanalyse herangezogen (36). Zum Vergleich wurde eine Analyse der aktuellsten SEER-Datenbank durchgeführt (37).

Zur Bestimmung der Prävalenz wurden die Angaben der Krankenkassendatenanalyse sowie der SEER-Datenbank zugrunde gelegt. Die dadurch ermittelte Prävalenz liegt bei 0,0061 % (Krankenkassendatenanalyse) und 0,0026 % (SEER-Datenbank). Damit lässt sich eine prävalente Spanne von 2.121 - 4.976 Patienten und ein Mittelwert in Höhe von 3.549 Patienten ableiten (33).

Anhand der durchgeführten Krankenkassendatenanalyse wurden die Patienten identifiziert, die im Indexjahr 2012 eine Therapie begonnen haben. Insgesamt haben 9,3 % aller Morbus Waldenström-Patienten (10 von 108 Patienten) eine Therapie begonnen. Dieser Anteil ergibt auf die ermittelte Prävalenz in Höhe von 3.549 Patienten eine relevante Patientenpopulation von 330 Patienten. Von den insgesamt im Jahr 2012 behandlungsbedürftig gewordenen zehn Patienten haben sechs Patienten eine Erstlinien-Therapie begonnen. Damit beträgt der Anteil an Erstlinienpatienten 60 %. Von diesen Patienten in Erstlinien-Therapie wurden drei als inzident und drei als prävalent für die Diagnose eingestuft. Bezieht man den Anteil von 60 % auf die im vorherigen Schritt neu ermittelte Prävalenz (330), ergibt sich eine Anzahl von 198 Patienten mit begonnener Erstlinien-Therapie. Die restlichen vier Patienten (40 %) haben somit eine Folgetherapie begonnen und können damit als rezidiert bzw. refraktär eingestuft werden. Insgesamt ergeben sich damit für die Folgetherapie 132 rezidierte/refraktäre Patienten. In den beiden Jahren 2010 und 2011 vor dem Indexjahr 2012 hatten zusätzlich 20 der 108 Patienten eine Therapie erhalten, was bezogen auf die Prävalenz von 3.549 eine relevante Population von 653 Patienten entspricht. Diese Patienten werden, um einer Unterschätzung durch Berücksichtigung des reinen Marktanteils der Chemotherapien entgegen zu wirken, bei der Größe der Zielpopulation als potenziell geeignete Patienten mit bei der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Durch Addition der Schritte von 3, 5 und 6 ergibt sich die Zielpopulation für das vorliegend zur Bewertung stehende Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström in Erst- und Folgelinien). Rechnet man den Anteil an Patienten in Erstlinien-Therapie (3) mit dem Anteil der Patienten in Folgelinien (5), die eine Chemotherapie erhalten haben (6) zusammen ($653 + 132 + 198 = 983$), so ergibt sich eine Zielpopulation in Höhe von 983 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-Population (87,2 % der Gesamtbevölkerung) resultiert eine GKV-Population in Höhe von 857 Patienten.

Durch Addition der Schritte 4, 5 und 6 ergibt sich die Zielpopulation für die im Rahmen der letzten Nutzenbewertung zur Bewertung stehenden Population (erwachsene Patienten in Erstlinie, die nicht für Chemo-Immuntherapie geeignet sind und Folgelinien), die sich auf 818 GKV-Patienten beläuft. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-Population (87,2 % der Gesamtbevölkerung) resultiert eine GKV-Population in Höhe von 713 Patienten.

Damit beträgt die Differenz zwischen den beiden Anwendungsgebieten 144 GKV-Patienten (Patienten, die in Erstlinie für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind). Da der G-BA für das damalige zur Bewertung stehende Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten in Erstlinie, die nicht für Chemo-Immuntherapie geeignet sind und Folgelinien) die GKV-Population bereits in seinem letzten Beschluss auf 430 - 1.000 festgesetzt hat, muss für die vorliegend zur Bewertung stehende Population der Anteil an Patienten addiert werden, der in Erstlinie für eine Chemo-Immuntherapie geeignet ist. Dieser beläuft sich auf 144 GKV-Patienten. Rechnet man diesen Anteil auf den Mittelwert der vom G-BA festgesetzten Population an (Mittelwert 715 GKV-Patienten), so ergibt sich insgesamt eine GKV-Population in Höhe von 859 Patienten. Unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 1 % p.a. ergibt sich für das Jahr 2019 eine GKV-Population in Höhe von 885 Patienten ($859 + 1\% \text{ für } 2017, 1\% \text{ für } 2018 \text{ und } 1\% \text{ für } 2019 = 859 + 26 = 885$).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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
IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström	Kein Zusatznutzen	885

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

Bei der Zielpopulation von Ibrutinib handelt es sich um erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström.

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 von Morbus Waldenström in Deutschland gesichtet. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie von Morbus Waldenström 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 (34, 35).

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. 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(19):5019-32.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. *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*. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-49.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Morbus Waldenström (Lymphoplasmazytisches Lymphom)*. 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmazytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
4. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. *Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden*. Blood. 2008;112(8):3052-6.
5. Bianchi G, Sacco A, Kumar S, Rossi G, Ghobrial I, Roccaro A. *Candidate genes of Waldenstrom's macroglobulinemia: current evidence and research*. Appl Clin Genet. 2013;6:33-42.
6. Poulain S, Roumier C, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, Bertrand E, et al. *MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia*. Blood. 2013;121(22):4504-11.
7. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. *MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia*. N Engl J Med. 2012;367(9):826-33.
8. Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, et al. *A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia*. Blood. 2013;122(7):1222-32.
9. Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. *The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis*. Blood. 2014;123(11):1637-46.
10. Gertz MA, Merlini G, Treon SP. *Amyloidosis and Waldenstrom's macroglobulinemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:257-82.
11. Wells R. *Syndromes of hyperviscosity*. N Engl J Med. 1970;283(4):183-6.
12. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R, Engelhardt M, Henß H. *Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie*. 2010.
13. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. *International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia*. Blood. 2009;113(18):4163-70.
14. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastiris E, van de Donk N, et al. *European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias*. Leukemia. 2018;32(9):1883-98.

15. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. *Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50.
16. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. *Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus*. *Blood*. 2014;124(9):1404-11.
17. Merck Serono GmbH. *Fachinformation Decortin® Tabletten*. Stand: September 2017. 2017.
18. Merck Serono GmbH. *Fachinformation Decortin® H Tabletten*. Stand: September 2017. 2017.
19. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten*. Stand: Februar 2019. 2019.
20. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: September 2019. 2019.
21. Dimopoulos MA, Kastritis E, Ghobrial IM. *Waldenstrom's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics*. *Ann Oncol*. 2016;27(2):233-40.
22. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
23. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. *Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab*. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2327-33.
24. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. *Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma*. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):301-7.
25. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®*. Stand: November 2018. 2018.
26. Treon SM, K.; Gustine, J.; Dubeau, T; Palomba, M. L.; Advani, R.; Castillo, J. *Ibrutinib shows prolonged progression-free survival in symptomatic, previously treated patients with myd88 mutated waldenstrom's macroglobulinemia: long-term follow-up of pivotal trial (NCT01614821)*. 2018.
https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215492/steven.treon.ibrutinib.shows.prolonged.progression-free.survival.in.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19059*media=3*marker=167.
27. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socie G, Willemze R, Ifrah N, et al. *Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4926-34.
28. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. *High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2227-32.
29. Ricci F, Tedeschi A, Montillo M, Morra E. *Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenstrom's Macroglobulinemia*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011031.

30. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. *Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*. Mod Pathol. 2012;25(2):237-45.
31. 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.
32. 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.
33. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA®) Modul 3 C - Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind*. Stand: 29.01.2016. 2016.
34. 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.
35. 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.
36. Garal-Pantaler E, Pisch F. *Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV*. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, Universität Duisburg-Essen, 2015.
37. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM, Hunter ZR, Treon SP. *Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database*. Blood. 2014;123(25):3999-4000.

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 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
Rituximab		<u>Woche 1 - 4:</u> wöchentlich 375 mg/m ² KOF <u>Woche 17 - 20:</u> wöchentlich 375 mg/m ² KOF	8	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Patientenindividuell unterschiedlich		
<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: KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm.</p>				

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

In Tabelle 3-14 wird der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Rituximab aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Ibrutinib und dem Kombinationspartner basieren auf der Fachinformationen von Ibrutinib (1). Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei dem Kombinationspartner Rituximab, welcher laut Fachinformation nur über eine maximale Therapiedauer gegeben wird, wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

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. Der Kombinationspartner Rituximab wird in Woche 1 - 4 und in Woche 17 - 20 jeweils in einer Dosierung von 375 mg/m² verabreicht (1).

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien. Da die zVT aufgrund der Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls der Vortherapien patientenindividuell unterschiedlich ist, können in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT gemacht werden. Der Verzicht auf die Angabe der Kosten der zVT bei patientenindividuell unterschiedlichen Therapien entspricht der gängigen Praxis des G-BA. Als Beispiel hierfür zu sind die Beschlüsse über die Nutzenbewertungen von Patiromer und Pembrolizumab zu nennen (2, 3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab			
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
Rituximab		<u>Woche 1 - 4:</u> wöchentlich 375 mg/m ² KOF <u>Woche 17 - 20:</u> wöchentlich 375 mg/m ² KOF	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Patientenindividuell unterschiedlich	
<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: KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	365	420 mg	153.300 mg
Rituximab		8	375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg	5.700 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Das oben aufgeführte Therapieschema und Dosierung wurde der Fachinformationen für Ibrutinib entnommen (1).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (4). 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 DuBoisFormel eine KOF von 1,9 m², die angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Patienten mit MW nehmen Ibrutinib kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 420 mg ein – dies entspricht einer Filmpille mit jeweils 420 mg Wirkstoff. Da es sich hier um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt somit der Jahresverbrauch bei 153.300 mg. Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt in Woche 1 - 4 und in Woche 17 - 20 jeweils 375 mg/m² KOF. Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.700 mg. Dieser setzt sich aus insgesamt acht Gaben mit je 712,5 mg Rituximab zusammen (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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€]
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 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1, SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauertaxe (Stand 15.07.2019) (5).

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

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 €(5).

Rituximab

Die Kosten für Rituximab (Truxima[®]) 100 mg, N2, zwei Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 716,88 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 39,08 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 676,03 €

Die Kosten für Rituximab (Truxima[®]) 500 mg, N1, ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 1.777,00 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 98,21 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 1.677,02 € (5).

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 3-18 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 3-18: 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	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Tabelle 3-18 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (6), 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.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Die für eine Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (6). Durch die Applikation von Rituximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: 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 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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.

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-20: 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	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	8 x 71,00 € = 568,00 €	502.680,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Patientenindividuell unterschiedlich		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-21: 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 Rituximab			
Arzneimittelkosten	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	99.441,54 €	88.005.762,90 €
zusätzliche GKV-Kosten		568,00 €	502.680,00 €
Gesamtkosten		100.009,54 €	88.508.442,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

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.

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Tabelle 3-22: 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	Jahresthera- piekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.976,92 €	153.300 mg	213,46 €	365	77.912,90 €

Tabelle 3-23: 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 Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.677,02 €	5.700 mg	1.677,02 €	8	13.416,16 €
100 mg x 2	676,03 €		338,02 €	24	8.112,48 €

In Woche 1 - 4 und 17 - 20 werden jeweils einmalig 375 mg/m² Rituximab verabreicht. Bei einer KOF von 1,9 m² werden 712,5 mg Rituximab benötigt, d. h. es werden pro Gabe eine 500 mg Packung und drei 100 mg Packungen verbraucht. Insgesamt werden acht 500 mg Packungen und 24 100 mg Packungen benötigt.

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 Rituximab sind erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 885 geschätzt. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab 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 darstellt.

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 Rituximab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist. Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigte, dass die antineoplastische Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström vorwiegend ambulant durchgeführt wurde und kein Patient ausschließlich stationär behandelt wurde (7).

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 der Fachinformation von IMBRUVICA® (1) entnommen. Die Kosten von Ibrutinib und Rituximab sind aus der Lauer-Taxe (5) abgeleitet, zuletzt abgefragt am 15.07.2019.

Die Angaben zum ambulanten und stationären Sektor beruhen auf einer Analyse von Krankenkassendaten (7).

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: September 2019. 2019.
2. 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 – Patiromer*. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)*. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3127/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_BAnz.pdf.
4. 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.
5. Lauer-Fischer GmbH. *Lauer-Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 15.07.2019* 2019. <https://www.cgm.com/lauer-fischer>.
6. 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/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
7. Garal-Pantaler E, Pisch F. *Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV*. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, Universität Duisburg-Essen, 2015.

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 3-24: Dosisanpassungen

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

Art der Anwendung

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln/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/µl) kann zu einem erhöhten Risiko führen. In diesem Fall soll eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit IMBRUVICA® in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Bei Bedarf sind unterstützende Maßnahmen wie Hydratation und/oder Leukopherese einzuleiten.

Infektionen

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurden Infektionen (einschließlich Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen) beobachtet. Einige dieser Infektionen wurden mit stationärer Behandlung und Todesfällen in Verbindung gebracht. Die meisten Patienten mit einer letal verlaufenden Infektion hatten zudem eine Neutropenie. Die Patienten sollen auf Fieber, Neutropenie und Infektionen überwacht werden und bei Bedarf soll eine geeignete antiinfektiöse Therapie eingeleitet werden. 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 Leukoenzephalopathie (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 3-25: Durchführung von Maßnahmen

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

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 3-26 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 3-26 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 3-26: 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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Entfällt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 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.