

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (Imbruvica®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 24.09.2020

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.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Cyclophosphamid.....	67
Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	67
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bendamustin	68
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	68
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil	69
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab	69
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil	69
Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab ...	70
Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	70
Tabelle 3-33: Dosisanpassungen.....	77
Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL	14
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten mit CLL nach Mutationsstatus.....	17
Abbildung 3-3: Onkopedia-Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL.....	21
Abbildung 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD10 C91 - C95).....	28
Abbildung 3-5: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2015 - 2016.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area under the Curve</i>)
AVP	Apothekenverkaufspreis
β2M	β ₂ -Mikroglobulin
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
bzw.	Beziehungsweise
C	Celsius
ca.	Circa
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CIT	Chemo-Immuntherapie
Clb	Chlorambucil
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
CYP2B6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	Et cetera
EURD	<i>European Union Reference Doses</i>
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HED	Humane Äquivalenzdosis
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGHV	Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette (<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inkl.	Inklusive
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
JC-Virus	Humanes Polyomavirus 2
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
M-CLL	CLL mit mutierten IGHV-Genen
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Morbus Waldenström
Nr.	Nummer
NW	Nebenwirkung
Obi	Obinutuzumab
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
p. a.	im Jahr (<i>per anno</i>)
PD	Progress
PFS	Progressionfreies Überleben (<i>Progressionfree Survival</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PLT	Thrombozyten
PML	progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie
p. o.	oral (<i>per os</i>)
PR	Partielle Remission
PS	<i>Performance Status</i>
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzellige lymphatische Leukämie
sog.	Sogenannt

Abkürzung	Bedeutung
St.	Stück
TP53	Tumorprotein 53
U	Unit
u. a.	Unter anderem
U-CLL	CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
vgl.	Vergleichend
vs.	<i>Versus</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
w & w	Abwartendes Verhalten (<i>watch & wait</i>)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Ibrutinib lautet „Ibrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“. Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf die

Kombinationstherapie mit Rituximab, da die Nutzenbewertungen von Ibrutinib zur Anwendung als Einzelsubstanz bzw. in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bereits vorgenommen worden sind (vgl. Vorgangsnummern 2016-02-01-D-212, 2016-07-01-D-249 und 2019-09-01-D-488).

Die Europäische Kommission hat über die Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab am 28.08.2020 entschieden (decision date: 28.08.2020) und die Zulassung am 02.09.2020 erteilt (notification date: 02.09.2020).

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie folgendermaßen benannt (Beratungsanforderung 2020-B-109) (1):

- Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab infrage kommt:
 - Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
 - *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*
 - oder
 - *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab*
- Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder Tumorprotein 53 (TP53)-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:
 - *Ibrutinib*

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 8. Juli 2020 fand ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. In diesem hat der G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie unter Abschnitt 3.1.1 beschrieben benannt (Beratungsanfrage 2020-B-109) (1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. 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 3.1.1 wurden die Fachinformation von Ibrutinib, die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur als Quellen herangezogen (1-4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-109. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie.* 2020.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg.* Stand: September 2020. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report Imbruvica.* 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.* Stand: September 2020. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

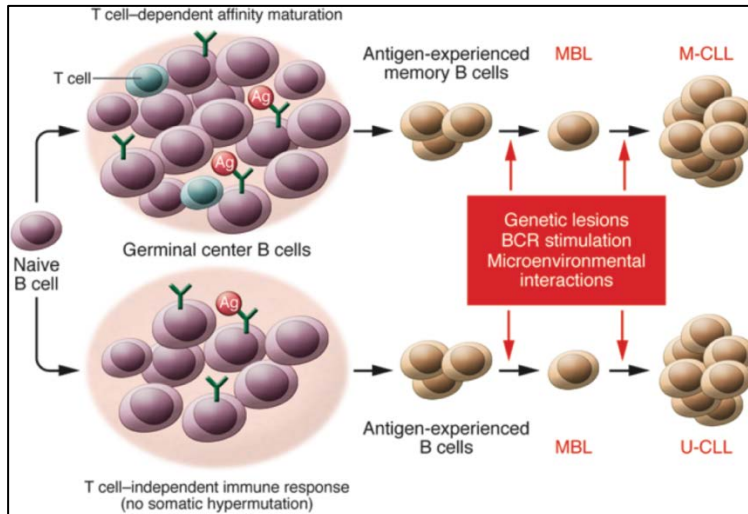
Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen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

Pathogenese und Risikofaktoren

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

Der CLL geht eine prä maligne, proliferative B-Zell-Erkrankung voraus, die als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) bezeichnet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Anhäufung genetischer Läsionen und die über den B-Zell-Rezeptor sowie das Mikroumfeld laufenden Interaktionen der Lymphomzellen mit Antigenen die Zellproliferation fördern und die Apoptose hemmen (Abbildung 3-1) (9).

Bei der Entstehung der CLL spielen diverse genetische Aberrationen eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit einer Funktionsstörung des TP53-Gens liegt eine besonders ungünstige Prognose innerhalb der CLL vor (2, 10) Das TP53-Gen ist als *Genomwächter* bekannt. *TP53* detektiert beschädigte Desoxyribonukleinsäure (DNS) und löst entweder DNS-Reparaturmechanismen aus oder leitet den programmierten Zelltod (Apoptose) ein (11) Bei der CLL kommt es häufig zu einem Verlust des kurzen Arms (p) auf Chromosom 17 (17p-Deletion13.1), auf dem das TP53 Gen kodiert ist, und/oder es kommt zu einer direkten Mutation des TP53-Gens. Ähnliches gilt für CLL-Patienten, die einen komplexen Karyotypen aufweisen (d. h. mehr als drei zytogenetische Abweichungen).



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

Quelle: (9)

Abbildung 3-1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL

Symptomatik

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

Bei den Patienten zeigt sich ein breites Spektrum von Erkrankungsmerkmalen sowie Laboranomalien (Tabelle 3-1) (1, 13). Neben der klinischen Untersuchung sollte abgeklärt werden, ob eine B-Symptomatik (unerklärliches Fieber, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten sechs Monaten und ausgeprägter Nachtschweiß) und eine vermehrte Neigung zu Infektionen vorliegt.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL

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

Diagnose

Eine CLL wird mittels Nachweises einer klonalen B-Zell-Population im Blut diagnostiziert. Bei einer fehlenden leukämischen Ausschwemmung ist eine Lymphknotenbiopsie indiziert. Die Diagnose der CLL erfordert das Vorliegen von mindestens 5×10^9 B-Lymphozyten pro Liter ($5.000/\mu\text{l}$) im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (3). Eine Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten muss mittels Durchflusszytometrie bestätigt werden. Die im Blutausschrieb gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukleoli (3, 14). Das Expressionsmuster diverser Antigene auf der Zelloberfläche der CLL-Zellen wird ebenfalls zur Diagnose herangezogen. CLL-Zellen koexprimieren die Antigene *Cluster of Differentiation* (CD)5, CD19, CD20 und CD23 (15). Diese Antigene dienen zur Abgrenzung der CLL-Zellen von den Leukämiezellen des Mantelzell-Lymphoms, bei dem CD23 in der Regel nicht exprimiert wird (3).

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

Stadieneinteilung und Prognose

Die CLL gilt als unheilbare Erkrankung. Die Prognose bei der CLL richtet sich nach vielfältigen Faktoren, die abhängig sind von Patientencharakteristika (z. B. Alter, Geschlecht, Art und Schwere von Vorerkrankungen, *Performance Status*), der Erkrankung (Remissionsdauer, Krankheitsstadium, Zytogenetik, Knochenmarksversagen, Immunschwäche, lymphomatöse Veränderungen, Biomarker) und der Therapie (Art der Behandlung, Ansprechen, Tiefe der Remission, Toxizität) (13).

Bei der Diagnosestellung werden Klassifikationssysteme eingesetzt, um die Patienten auf Basis der körperlichen Untersuchung und des Blutbildes zu beurteilen, die Prognose abzuschätzen und eine Therapie zu wählen (18). Es gibt zwei Klassifikationssysteme: In Europa wird am häufigsten das Binet-System eingesetzt, während in den USA das Rai-System verwendet wird (Tabelle 3-2). Anhand dieser Klassifikationssysteme können Patienten in Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt werden (19).

Die Lebenserwartung des Patienten hängt unter anderem davon ab, in welchem Stadium die Krankheit diagnostiziert wurde (Tabelle 3-2) (14, 20).

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

Klinisches System zur CLL-Stadieneinteilung			
Stadium			
Wert	Rai	Binet	mediane Überlebensdauer
Lymphozytose (> 15.000/mm ³)	0	-	150 Monate (12,5 Jahre)
Lymphozytose plus Lymphknotenbefall	I	A < 3 Lymphknotengruppen	10 Jahre
Lymphozytose plus Organvergrößerungen	II	B ≥ 3 Lymphknotengruppen	6,5 Jahre
Anämie (Erythrozyten)	III Hb < 11 g/dl	C Hb < 10 g/dl	2 - 3 Jahre
Lymphozytose plus Thrombozytopenie	IV PLT < 100.000/mm ³	C PLT < 100.000/mm ³	
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; mm ³ : Kubikmillimeter; PLT: Thrombozyten; TP53: Tumorprotein 53. Quelle: (21-23)			

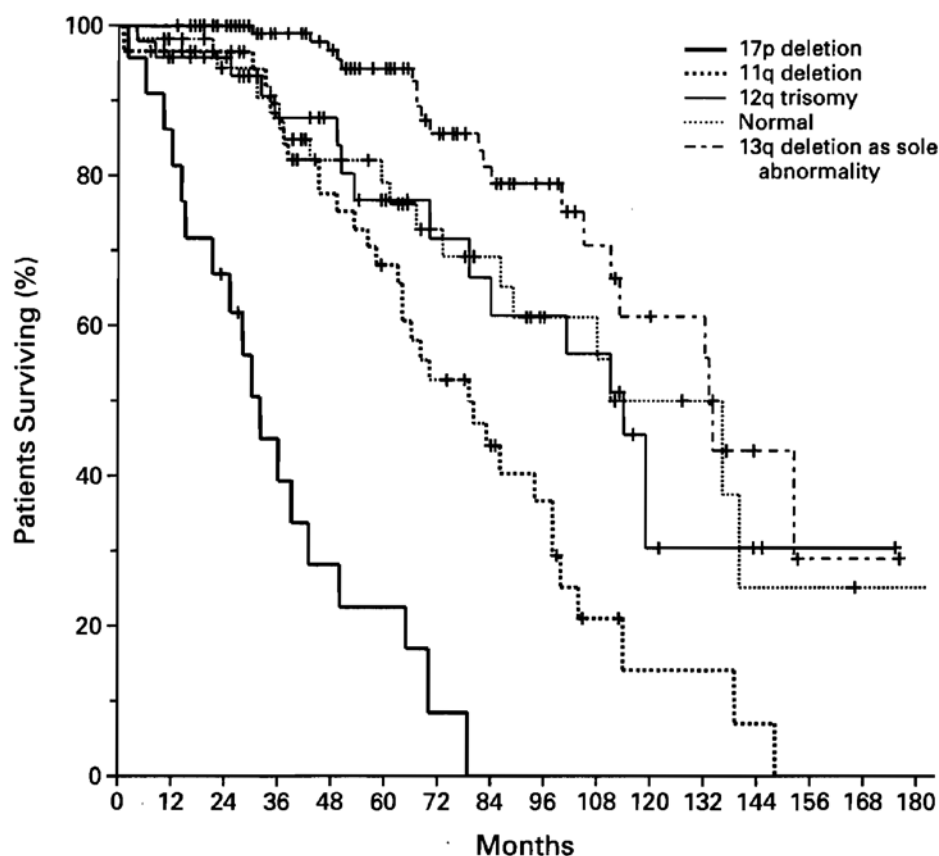
Neben dem Krankheitsstadium sind noch zahlreiche weitere Prognosefaktoren von Bedeutung, darunter Serummarker (z. B. Thymidinkinase, β_2 -Mikroglobulin) sowie genetische Marker wie der Mutationsstatus (Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette [*Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV*] ; TP53-Mutation) und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion) (15, 19).

Abbildung 3-2 bildet die Überlebenskurven von CLL-Patienten abhängig vom Mutationsstatus ab. In Relation zu anderen Chromosomenabweichungen geht die 17p-Deletion mit einer rascheren Krankheitsprogression, kürzerem oder ausbleibenden Therapieansprechen und kürzerem Gesamtüberleben einher (3, 17, 24). Eine ähnlich schlechte Prognose konnte auch für Patienten mit einer TP53-Mutation gezeigt werden (19).

Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

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

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



Quelle: (17)

Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten mit CLL nach Mutationsstatus

Eine 17p-Deletion ist bei 3 % bis 10 % aller neudiagnostizierten CLL-Patienten und bei 30 % bis 50 % aller rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten nachweisbar (11). Bei diesen Patienten weisen mehr als 20 % der Tumorzellen eine 17p-Deletion auf. Ihr Vorliegen geht mit einem aggressiven, behandlungsresistenten Krankheitsverlauf einher.

Bei einer rezidivierenden-refraktären CLL liegt eine Funktionsstörung des TP53-Gens deutlich häufiger als bei unbehandelter CLL vor, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die auf einer Chemotherapie basierende Behandlung selektiv zugunsten eines Wachstums resistenter Subklone wirkt (11, 25, 26). Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihrer Abfolge (25-29).

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

Außerdem wurde im Rahmen von klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serummarkers β_2 -Mikroglobulin (β_2 M) und kürzerem progressionsfreiem Überleben (*Progressionfree Survival*, PFS) sowie kürzerem Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) festgestellt (33).

Mittels einer umfassenden Datenbankanalyse wurde von einem internationalen Konsortium ein systematischer Prognoseindex entwickelt. In diesen fließen molekulare und klinische/biologische Parameter ein, die entsprechend ihrer prognostischen Bedeutung mit einer Punktzahl von 1, 2 und 4 gewichtet werden (Internationaler Prognostischer Index, CLL-IPI, Tabelle 5).

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

Prognosefaktor	Risikokonstellation	Grad ^a
17p-Deletion	17p Deletion liegt vor	6
β_2 M	> 3,5 mg/l	2
	> 1,7 mg/l - \leq 3,5 mg/l	1
Thymidinkinase	< 10,0 U/l	2
Geschlecht	männlich	1
del11q	11q Deletion liegt vor	1
IGHV	nicht mutiert	1
Alter	> 60 Jahre	1
ECOG	> 0	1

Prognosefaktor	Risikokonstellation	Grad ^a
a: Höhere Grad-Scores bedeuten eine schlechtere Prognose auf einer Skala von 0 - 6, Einteilung nach (34) Abkürzungen: β 2M: β 2-Mikroglobulin; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; IGHV: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette; l: Liter; mg: Milligramm; U: Unit. Quelle: (34)		

Überblick über CLL-Therapien und Behandlungsziele

Patienten mit asymptomatischer CLL im Frühstadium sollten ohne Behandlung überwacht und erst behandelt werden, wenn sich krankheitsspezifische Symptome und eine Krankheitsprogression zeigen. Eine Reihe von Studien weist darauf hin, dass eine Alkylantien-Therapie während des Frühstadiums die Überlebensdauer nicht verlängert (3). Laut Empfehlungen des *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) sollte sowohl in der Erstlinien- als auch in der Rezidiv-Therapie erst bei nachweislich aktiver Erkrankung eine Behandlung eingeleitet werden (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten

IWCLL	Empfehlung
Entscheidungen bezüglich Ersttherapie	<p>Während Patienten in mittleren (Stadien I und II) und Hochrisiko-Stadien (Stadien III und IV) in der Regel von einer Behandlung profitieren, ist es möglich, die Erkrankung bei einigen dieser Patienten ohne Behandlung zu überwachen, bis sich bei ihnen Anzeichen für eine Progression oder Symptome einstellen.</p> <p>Für eine leitliniengerechte Therapie sollte die aktive Erkrankung deutlich dokumentiert werden. Mindestens eine der folgenden Kriterien muss erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen von fortschreitendem Knochenmarksversagen, erkennbar an der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie • massive Milzvergrößerung (d. h. Ausdehnung \geq 6 cm unterhalb des linken Rippenbogens) oder progrediente bzw. symptomatische Milzvergrößerung • massive Lymphknotenvergrößerung (d. h. \geq 10 cm im längsten Querschnitt) oder progrediente bzw. symptomatische Lymphadenopathie • progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von mehr als 50 % in zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von < sechs Monaten • Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht • Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z. B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule). • konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden, krankheitsbedingten Symptome oder Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ unbeabsichtigter Gewichtsverlust von \geq 10 % in den letzten sechs Monaten ○ erhebliche Fatigue (d. h. ECOG PS 2 oder schlechter; Unfähigkeit, der Erwerbstätigkeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen) ○ Fieberschübe über einen Zeitraum von \geq zwei Wochen mit Temperaturen über 38,0°C ohne nachweisbare Infektion oder ○ nächtliche Schweißausbrüche über einen Zeitraum von mehr als einem Monat ohne nachweisbare Infektion

IWCLL	Empfehlung
Entscheidungen bezüglich Zweitlinientherapie	Entscheidungen bezüglich der Zweitlinientherapie sollten sich auf dieselben Indikationen wie die Erstlinientherapie stützen. Patienten mit resistenter CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder Leukämiezellen, die die Mutation 17p-Deletion/TP53-Mutation aufweisen, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an. Deshalb sollte diesen Patienten eine Alternative zu der Chemotherapie angeboten werden und/oder die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien angeboten werden. In Ausnahmefällen kann eine allogene Transplantation in Erwägung gezogen werden.
Abkürzungen: C: Celsius; CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; d. h.: das heißt; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> ; TP53: Tumorprotein 53; z. B.: zum Beispiel. Quelle: (35)	

Grundsätzlich bleibt die CLL trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar. Auch zeichnet der natürliche Verlauf der Erkrankung sich durch wiederholte Rückfälle aus (36). Bei einigen Patienten nimmt die Krankheit von Anfang an einen aggressiven Verlauf, was mit schlechten Therapieergebnissen einhergeht.

Das Ziel jedweder Behandlung ist die Vermeidung von Symptomen sowie das Verhindern krankheitsassoziierter Komplikationen (Organkompression, nicht ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe durch die Anämie, Blutungen bei einer Thrombozytopenie etc.), was wiederum zum Erhalt der Lebensqualität beiträgt (37). Die Therapieziele können sich auch nach den individuellen Merkmalen des Patienten richten. Bei körperlich belastbaren Patienten steht eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vordergrund. Damit verbunden ist auch das Ziel einer Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression.

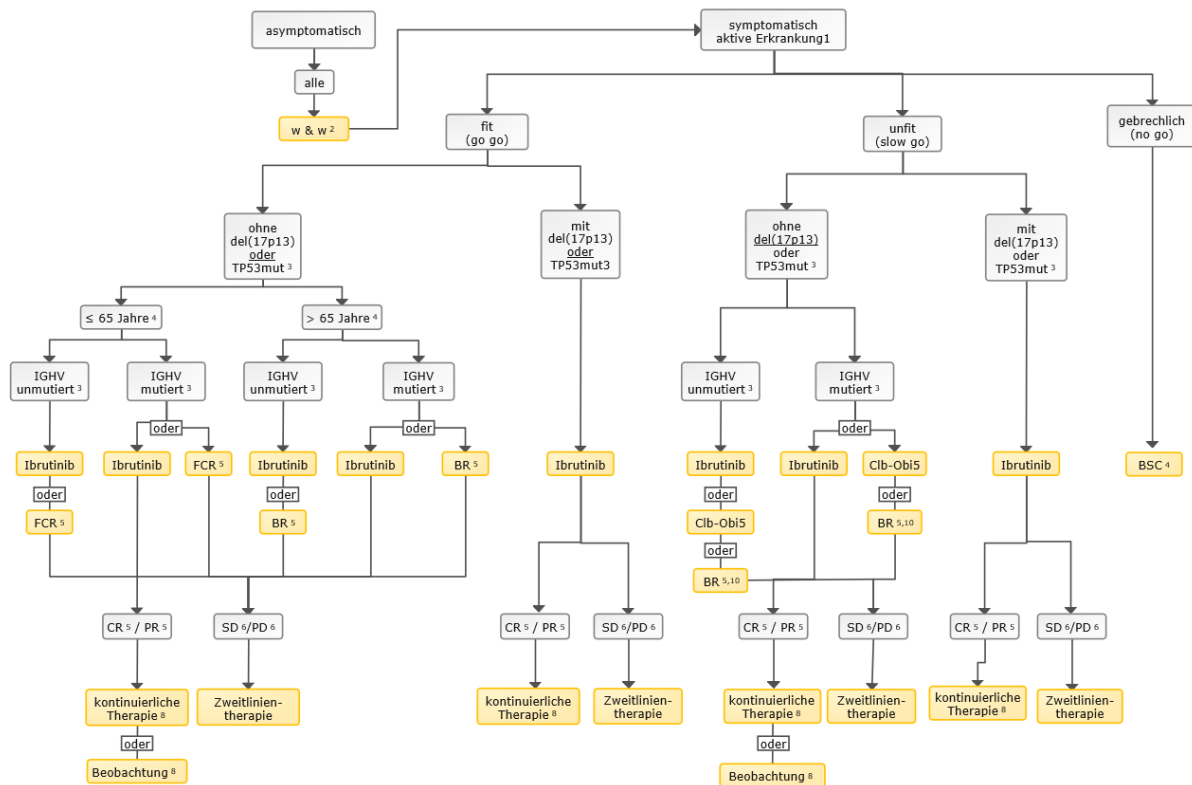
Bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit können hingegen die Krankheitskontrolle (Ansprechen), verbunden mit der Verbesserung oder dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die im Vordergrund stehenden Behandlungsziele darstellen (3). Laut Empfehlungen des IWCLL sind bei der Therapieentscheidung in der Erstlinien- und der Rezidiv-Therapie die folgenden Parameter zu berücksichtigen (38):

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

Therapieempfehlung für die Zielpopulation

Entsprechend der Empfehlung des IWCLL (35) differenziert die Onkopedia-Leitlinie nach Behandlungslinie (Erstlinie bzw. Zweitlinie), Fitnessstatus bzw. Allgemeinzustand (*fit*, *unfit* und *gebrechlich*) sowie genetischer Prädisposition (17p-Deletion/TP53-Mutation/IGHV-Mutationsstatus) (36).

Die aktuelle Onkopedia-Leitlinie empfiehlt aufgrund der aktuellen Datenlage zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie. Dazu gehören die Untersuchung auf eine Deletion 17p13, der TP53-Mutationsstatus, der IGHV-Mutationsstatus sowie weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen (36).



¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 (35)

² w & w – abwartendes Verhalten

³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik

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

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

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

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

⁸ kontinuierliche Therapie bei Ibrutinib, Beobachtung nach Chemotherapie

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

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

Quelle: (36)

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

Erstlinientherapie

Ibrutinib hat sich in den letzten Jahren aufgrund neuer Studienergebnisse, die eine höhere Wirksamkeit der Substanz gegenüber klassischen Chemo-Immuntherapien zeigen, zum neuen Therapiestandard in der Erstlinientherapie entwickelt (36, 39).

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

Sofern eine Behandlung mit einer klassischen Chemo-Immuntherapie in Betracht gezogen wird, sollten laut Onkopedia-Leitlinie bei der Therapieauswahl individuelle Faktoren wie der genetische Status und die körperliche Verfassung (z. B. Nierenfunktion und Komorbiditäten, ermittelt z. B. über den *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) Score) der Patienten berücksichtigt werden (36).

Die Bedeutung des kalendarischen Alters für die Tauglichkeit für aggressivere bzw. weniger aggressive Chemo-Immuntherapien befindet sich in Diskussion (40).

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

Für jüngere und körperlich fitte Patienten ohne relevante Komorbiditäten (z. B. normale Nierenfunktion; CIRS \leq 6) wurde in den vergangenen Jahren FCR als wirksamste Therapieoption empfohlen (40).

Basierend auf publizierten Ergebnissen der ECOG-E1912-Studie differenziert die Onkopedia-Leitlinie in ihren Empfehlungen nach dem IGHV-Status der Patienten (36, 41). Unter Berücksichtigung der Subgruppenauswertung zum progressionsfreien Überleben in der Vollpublikation zur Studie wird FCR weiterhin als gleichrangige Option für Patienten, die einen mutierten IGHV-Status haben, aufgeführt. Für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status wird Ibrutinib präferentiell und FCR als nachrangige Option empfohlen.

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

Die internationale Phase III-Studie CLL 10 der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG, *German CLL Study Group*) verglich das Therapieregime Bendamustin + Rituximab (BR) mit FCR bei unbehandelten Patienten mit CLL. Das mediane Alter der in der Studie behandelten Patienten war mit 61,6 Jahren relativ jung verglichen mit dem medianen Erkrankungsalter von CLL-Patienten, welches bei 72 Jahren liegt (36). Für die jüngeren fitten Patienten, die mit FCR behandelt wurden, zeigte sich eine höhere Rate an kompletten Remissionen und ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu BR. Allerdings nahmen bei den älteren, fitten Patienten die Schädigung des Knochenmarks und das Risiko für Infektionen unabhängig von der Art der Behandlung zu. Dies führte insgesamt zu einer häufigeren Dosisreduktion oder Therapieabbrüchen, so dass für Patienten $>$ 65 Jahre eine ähnliche Rate an kompletten

Remissionen und ein ähnliches progressionsfreies Überleben der beiden Vergleichsarmede gezeigt wurde (42). Insgesamt zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben für alle eingeschlossenen Patienten kein Unterschied zwischen einer FCR- und BR-Therapie (42). Nach 3 Jahren entsprach die Überlebensraten im FCR-Arm 91 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [87,0; 94,2]) und 92 % (95 %-KI: [88,7; 95,6]) im BR-Arm (42).

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde bei der Anwendung von Chemo-Immuntherapien für junge und fitte Patienten, in einem Alter von einschließlich 65 Jahren FCR und für Patienten über 65 Jahre BR empfohlen (36).

In der Studie A041202 der ALLIANCE-Studiengruppe (ALLIANCE-Studie) wurde Ibrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab mit der Chemo-Immuntherapie BR bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten ab 65 Jahren verglichen (1:1:1 Randomisierung). Dabei war die Dosierung von Rituximab im Ibrutinib + Rituximab-Arm in der ALLIANCE-Studie mit 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1, 8, 15, 22 des zweiten Zyklus und jeweils Tag 1 des nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen geringer als und abweichend von der zulassungskonformen Dosierung für die Kombinationstherapie mit Ibrutinib.

In der ALLIANCE-Studie führte Ibrutinib als Einzelsubstanz gegenüber BR zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio [HR] 0,39 (95 %-KI: [0,26; 0,58]; p < 0,001) (43). Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zeigte sich gegenüber BR ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (HR 0,38 (95 %-KI: [0,25; 0,59]; p < 0,001).

Da zum relativ frühen Auswertungszeitpunkt kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Ibrutinib-basierten Therapien im Vergleich zu BR zu sehen war, wird BR weiterhin als Therapieoption für Patienten über 65 Jahre in der Onkopedia-Leitlinie angeführt (36).

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

In der Onkopedia-Leitlinie stellt Ibrutinib ebenfalls für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Begleiterkrankungen eine empfohlene Therapieoption dar (36). Alternativ können die Chemotherapien Bendamustin oder Chlorambucil jeweils in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Obinutuzumab) eingesetzt werden.

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

In der iLLUMINATE-Studie wurde Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter und/oder Komorbiditäten untersucht. Die Studie zeigte nicht nur einen statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (HR 0,23 (95 %-KI: [0,14; 0,37]; $p < 0,0001$) für Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab, sondern auch Vorteile bei der Verträglichkeit der Ibrutinib-basierten Therapie (44).

Laut G-BA besteht für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (45).

Die besseren Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ließ sich in der zeitadjustierten Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (HR 0,52; (95 %- KI: [0,28; 0,97]; $p = 0,040$)) und schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] Grad ≥ 3) (HR 0,48; (95 %-KI: [0,31; 0,73]; $p < 0,001$)) beobachten (44).

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

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

In der Onkopedia-Leitlinie wird für Patienten mit Komorbiditäten und/oder eingeschränktem Allgemeinzustand in der Erstlinientherapie Ibrutinib empfohlen. Chemo-Immuntherapien wie BR oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab stellen nach Aussage der Leitlinie bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Dauertherapie wünschen oder für Ibrutinib ungeeignet sind, eine Alternative dar (36).

Behandlung von gebrechlichen Patienten („no go“)

In der Onkopedia-Leitlinie wird beschrieben, dass für gebrechliche Patienten („no go“) primär eine supportive Therapie von Bedeutung ist (36). Für die Patienten, bei denen der schlechte Allgemeinzustand wesentlich auf die CLL-Erkrankung zurückzuführen ist, können laut der Onkopedia-Leitlinie gegebenenfalls auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Ibrutinib, Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Anti-CD20-Antikörpern Anwendung finden.

Behandlung von Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation

Für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation wird unabhängig vom Fitnessstatus keine klassische Chemo-Immuntherapie empfohlen. Patienten mit einer 17p-Deletion bzw. einer TP53-Mutation haben eine niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach klassischer Chemo- und Chemo-Immuntherapie, so dass aktuelle Leitlinien (36, 40) eine Behandlung mit Ibrutinib empfehlen (14). Der Zusatznutzen von Ibrutinib in dieser Patientenpopulation wurde durch den G-BA in seinem Beschluss über die Nutzenwertung von Ibrutinib bestätigt (49). Laut S3-Leitlinie kann für Patienten, die nicht für Ibrutinib geeignet sind, alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder mit Venetoclax als Einzelsubstanz in Frage kommen (40).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Grundsätzlich bleibt die CLL unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung und Überlebenszeitverlängerung ist.

Aufgrund der mit einer CLL einhergehenden Zytopenien und der eingeschränkten Produktion von normalem Immunglobulin ist die CLL eine lebensbedrohliche Erkrankung. Verursacht durch die krankheitsbedingte höhere Anfälligkeit für u. a. Infektionen haben CLL-Patienten sowohl ein hohes Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko, das im fortgeschrittenen Krankheitsstadium infolge des zunehmenden Knochenmarksbefalls und/oder durch den Einsatz von zytotoxischen Therapien noch weiter zunimmt. Weiter scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit Purin-Analoga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen (50).

Der Therapiestandard basierte in der Erstlinientherapie grundsätzlich auf einer zytotoxischen Chemotherapie, inklusive alkylirender Substanzen und Purin-Analoga, in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern. Bei der Behandlung der CLL ist es erforderlich, bei der Auswahl der zugelassenen Chemo-Immuntherapien sorgfältig zwischen Effektivität und Toxizität

abzuwägen. So weisen die verfügbaren Chemo-Immuntherapien, die über eine hohe Effektivität verfügen, gleichzeitig eine hohe Toxizität auf (51).

Für junge Patienten, die keine Begleiterkrankungen und/oder eine Einschränkung der Nierenfunktion haben, stellte in der Vergangenheit die chemo-immuntherapeutische Kombinationstherapie FCR den Therapiestandard dar. Die randomisierte Phase III-Studie CLL 8 der GCLLSG verglich bei unbehandelten, überwiegend jungen und fitten Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL die Kombinationstherapie FCR gegen das Chemotherapie-Regime bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid. Im Langzeitverlauf mit einer Nachbeobachtungszeit von fast sechs Jahren konnte allerdings nur für die mit FCR behandelten Patienten, deren CLL eine IGHV-Mutation aufwies (günstiger genetischer Prognosefaktor) - also ohnehin eine relativ gute Prognose hatten - eine langanhaltende Krankheitskontrolle nachgewiesen werden (52). Für die Patienten, die eine CLL mit einem ungünstigen genetischen Risiko aufwies (unmutierter IGHV-Status), wurde keine Langzeitkontrolle der CLL erreicht. Die Therapie ging zudem mit einer ausgeprägten Zytotoxizität einher, und Infektionen waren mit 13 % die häufigste Todesursache. In der CLL 8-Studie betrug die Überlebensrate nach 3 Jahren 87 % für FCR-behandelte Patienten (53).

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

Dies zeigt, dass das aggressive Chemo-Immuntherapie-Regime FCR besser von jungen und fitten Patienten toleriert wird, wohingegen FCR für ältere (> 65 Jahre) und/oder komorbide Patienten oftmals zu toxisch und mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist. Bereits bei den überwiegend jungen und fitten Patienten, die in der CLL 10-Studie behandelt wurden, waren 5 % der Todesfälle direkt der Therapie mit FCR zuzuordnen (53). Nach 3 Jahren zeigte sich in der CLL 10-Studie eine Überlebensrate von 91 % (95 %-KI: [87,0; 94,2]) für Patienten, die mit FCR behandelt wurden (53).

Für Patienten, die älter sind als 65 Jahre und keine Begleiterkrankungen und keine eingeschränkte Nierenfunktion haben, sollte in der Vergangenheit die Chemo-Immuntherapie BR in Erwägung gezogen werden (36). Allerdings zeigte sich auch für eine Therapie mit BR bei diesen Patienten ein häufiges Auftreten von zytotoxischen Nebenwirkungen, die bei vielen Patienten eine Dosisreduktion und/oder eine frühzeitige Therapiebeendigung mit Einbußen in der Effektivität erforderten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren Toxizität war in einer Phase II-Studie der GCLLSG für Patienten, die älter als 70 Jahre waren, besonders hoch (54).

In der ALLIANCE-Studie zeigte sich für BR, dass das erreichte progressionsfreie Überleben bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status länger war als bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status. So lag das mediane PFS im BR-Arm bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status bei 51 Monaten, während der Median bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status bereits nach 39 Monaten erreicht wurde (43).

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

Mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen sowie mit zunehmendem Alter vermindert sich die allgemeine Leistungsfähigkeit (Fitness), während die Wahrscheinlichkeit für eine reduzierte Organfunktionen steigt (51).

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ibrutinib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, der in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung eingreift. Es handelt sich um ein kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase. Aufgrund seiner spezifischen Wirkung ist Ibrutinib nicht nur hoch wirksam, sondern auch besser verträglich und verursacht weniger der typischerweise mit Chemo-Immuntherapien assoziierten Nebenwirkungen, welche insbesondere das Blut- und Lymphsystem betreffen.

Für jüngere und fittere Patienten, für die in der Vergangenheit die relativ toxische Chemo-Immuntherapie FCR empfohlen wurde, besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf für Therapien, die unabhängig von genetischen Risikofaktoren eine langfristige Krankheitskontrolle erreichen und gut verträglich sind.

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab stellt insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine sowohl hoch effektive als auch relativ gut verträgliche Therapieoption dar, die die Überlebenszeit der CLL-erkrankten Patienten gegenüber bestehenden Therapieoptionen verlängern soll.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz und Prävalenz der CLL

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der CLL führt Janssen-Cilag die veröffentlichten Daten der allgemein anerkannten Quelle des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) an. Die aktuelle veröffentlichte Auswertung von 2019 basiert auf Daten aus den Landeskrebsregistern aus den Jahren 2015/2016. Prävalenzen werden vom RKI für Leukämie-Erkrankungen allgemein (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [ICD]10 C91 – C95), nicht aber detailliert für CLL (ICD10 C91.1) dargestellt. Auf dieser Grundlage werden Inzidenz und Prävalenz der CLL berechnet. Die nachfolgende Abbildung 3-4 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland im Indikationsgebiet der Leukämien.

Inzidenz	2015		2016		Prognose für 2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	6.050	7.820	6.010	7.900	6.400	8.600
rohe Erkrankungsrate ¹	14,6	19,5	14,4	19,5	15,4	21,3
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	8,9	13,7	8,6	13,5	8,8	14,0
mittleres Erkrankungsalter ³	73	71	74	71		
Mortalität	2015		2016		2017	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	3.579	4.290	3.710	4.542	3.653	4.521
rohe Sterberate ¹	8,6	10,7	8,9	11,2	8,7	11,1
standardisierte Sterberate ^{1,2}	3,9	6,5	4,0	6,6	3,8	6,4
mittleres Sterbealter ³	79	76	79	77	79	77
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Prävalenz	18.900	25.700	32.100	42.600		
absolute Überlebensrate (2015–2016) ⁴	50 (46–56)	49 (45–50)	38 (30–45)	35 (31–38)		
relative Überlebensrate (2015–2016) ⁴	57 (53–63)	58 (52–60)	49 (40–59)	48 (43–51)		

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

Quelle: (57)

Abbildung 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD10 C91 - C95)

Inzidenz der CLL

Die Anzahl der Neuerkrankungen aller Leukämien wurde für das Jahr 2020 auf insgesamt 15.000 Patienten geschätzt, davon 8.600 Männer und 6.400 Frauen (Abbildung 3-5).

	ALL ¹	CLL ²	AML ³	CML ⁴	sonstige ⁵
Frauen	6 %	36 %	25 %	9 %	24 %
Männer	6 %	39 %	22 %	8 %	25 %

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

Quelle: (57)

Abbildung 3-5: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2015 - 2016

Bei der Betrachtung der CLL als eine Unterform der Leukämien, beträgt der Anteil inzidenter Männer 39 %, der Anteil der Frauen 36 % (Abbildung 3-5). Für Frauen und Männer gemeinsam beträgt der Anteil der CLL an der Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen 37,7 %. Es ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an CLL von insgesamt 5.475 Fällen, davon 3.354 Männer und 2.304 Frauen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2020 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
Geschätzte Inzidenz Leukämien	8.600	6.400	15.000
CLL als Anteil (%) aller Leukämien	39 %	36 %	37,7 %
Geschätzte Inzidenz CLL	3.354	2.304	5.658

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.

Prävalenz der CLL

Die 10-Jahres-Prävalenz der Leukämien in Deutschland für das Jahr 2020 beläuft sich auf insgesamt 74.700 (42.600 Männer, 32.100 Frauen) (Abbildung 3-4). Basierend auf den prozentualen Anteilen der CLL an allen Formen der Leukämie (Tabelle 3-6) beläuft sich die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz für CLL in Deutschland auf insgesamt 28.170, davon 16.614 Männer und 11.556 Frauen (vgl. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland im Jahr 2020 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
10-Jahres-Prävalenz Leukämien	42.600	32.100	74.700
10-Jahres-Prävalenz CLL	16.614 ^a	11.556 ^b	28.170
a: 39% (Tabelle 3-6) b: 36% (Tabelle 3-6) Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.			

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

Für die Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung werden die in Tabelle 3-8 dargestellten 10-Jahres-Prävalenzen sowie die in Tabelle 3-8 dargelegten Inzidenzen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Durch den steigenden Anteil der Älteren in der deutschen Gesellschaft wird davon ausgegangen, dass die absolute Anzahl der Patienten mit CLL schon aufgrund des demografischen Wandels über die nächsten Jahre zunehmen wird, da der Hauptanteil (> 70 %) der Patienten mit CLL älter als 65 Jahre ist. Um diese Steigerungsrate näher quantifizieren zu können werden zwei Quellen zu Herleitung herangezogen. Zum einen werden die Daten aus dem RKI Bericht 2019 (57) herangezogen, zum anderen erfolgte eine Datenbankabfrage auf den Seiten des RKI für die Indikation C91 (58).

Die Datenbankabfrage auf der Homepage des RKI erfolgte für die Inzidenz in der Indikation C91 für die Jahre 1999-2016. Bezogen auf die letzten 10 bzw. 5 Jahre lag hier die durchschnittliche Steigerungsrate bei 0,24 % bzw. -0,77 % (58).

Vor dem Hintergrund, dass die Herleitung der Steigerungsrate je nach Quelle mit größerer Unsicherheit behaftet ist, erscheint eine konservative Annahme der Steigerungsrate von 1 % p. a. als sinnvoll.

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 der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre – eigene Berechnung

Jahr	Inzidenz	10-Jahres Prävalenz
2020	5.658	28.013
2021	5.715	28.293
2022	5.772	28.576
2023	5.829	28.862
2024	5.888	29.150

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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 nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	3.450 - 3.564	3.040 - 3.140 ^a

a: Herleitung in Tabelle 3-10
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Die Patientenzahlen basieren auf den Angaben aus früheren Dossiers zu Ibrutinib. Die Zahlen lagen bereits den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 (Zielpopulation 1, 2 und 3) (59) sowie vom 21. Juli 2016 (Zielpopulation 3) zugrunde (49). In seinem Beschluss vom 20.02.2020 bestätigt der G-BA die Patientenzahlen für die Zielpopulationen 1, 2 und 3 (45). Damit leitet sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für diese Nutzenbewertung wie folgt ab:

Tabelle 3-10: Teilpopulationen für CLL-Patienten in der Erstlinientherapie (2020-02-20-D-488)

Teilpopulation Charakteristika der Population	Anzahl der GKV-Patienten laut G-BA Beschluss^a
Teilpopulation 1 Patienten, die für FCR in Frage kommen	1.810
Teilpopulation 2 Patienten, die nicht für FCR geeignet sind	810
Teilpopulation 3 Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	420 - 520 ^b
Gesamt	3.040 - 3.140
<p>a: vgl. G-BA Beschluss 2020-02-20-D-488. b: Die Anzahl an GKV-Patienten mit 17p-Deletion in der Erstlinie CLL, die für eine CIT nicht geeignet sind, wurde im Beschluss zu Ibrutinib 2016 (2016-02-01D-212) auf 200-300 Patienten festgelegt. Für Patienten, die nicht für eine CIT in Frage kommen und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, legte der G-BA mit seinem Beschluss 2016-07-01 D-249 ca. 220 Patienten fest. Abkürzungen: ca.: circa; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53; vgl.: vergleichend. Quelle: (45, 49, 59)</p>	

Entsprechend der in Tabelle 3-10 dargestellten Größenordnungen ergibt sich durch Addition der Teilpopulationen 1 - 3 die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Population für das vorliegende Anwendungsgebiet, die 3.040 - 3.140 umfasst (G-BA Beschluss).

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 88,1 %, basierend auf 73,22 Millionen GKV-Versicherten bei einer Bevölkerungszahl von 83,2 Millionen (Stand 2020). Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2020 übertragen lässt.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2020

	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.149.300
GKV-Versicherte insgesamt	73.218.840
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	88,1 %
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (60, 61)	

Rechnet man die für das Jahr 2020 ermittelte GKV-Population in Höhe von 3.040 - 3.140 Tabelle 3-10 unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Anteils an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung hoch, ergeben sich als Größenordnung für die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung 3.450 - 3.564 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 ^a
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Teilpopulation 1: beträchtlicher Zusatznutzen	Teilpopulation 1: 1.810
		Teilpopulation 2: Zusatznutzen nicht belegt	Teilpopulation 2: 810
		Teilpopulation 3: Zusatznutzen nicht belegt	Teilpopulation 3: 420 - 520
a: vgl. G-BA Beschluss 2020-02-20 D488; siehe auch Tabelle 3-10 Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Teilpopulation 1 ist das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich anzusehen. Diese Aussage leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Moduls 4 A ab. Die Patientenzahlen leiten sich aus Modul 3 A Abschnitt 3.2.4 ab.

Für die Teilpopulation 2 und 3 ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) und Cochrane Systematic Reviews durchgeführt.

Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanken wurden im Titel- und Abstractscreening auf ihre Relevanz hin überprüft. Alle Abstracts, die nicht als geeignet erschienen, wurden im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie der CLL in

Deutschland gesichtet. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der CLL bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Kennzahlen und Faustformeln 2018“ des Bundesministeriums für Gesundheit konsultiert. Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen (62, 63).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Shanshal M, Haddad RY. *Chronic lymphocytic leukemia*. Dis Mon. 2012;58:153-67.
2. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Cancer. 2010;10(1):37-50.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. Blood. 2008;111:5446-56.
4. Müller-Hermelink N, Braumüller H, Pichler B, Wieder T, Mailhammer R, Schaak K, et al. *TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis*. Cancer Cell. 2008;13:507-18.
5. Rawstron AC, Hillmen P. *Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis*. Best Pract Res Clin Haematol. 2010;23:61-9.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood. 2011;117:5019-32.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. *The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997*. Ann Oncol. 1999;10:1419-32.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-032. Ibrutinib zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL/SLL*. 2014.
9. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. *Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Invest. 2012;122:3432-8.
10. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, Dabusti M, Cibien F, Daghia G, et al. *Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Meeting Reports. 2009;3:86-90.
11. Schnaiter A, Stilgenbauer S. *17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach*. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:289-301.
12. Liso V, Rizzi R. *The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Meeting Reports. 2009;3:93-6.

13. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. *Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol. 2012;159:541-64.
14. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
15. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *Non-Hodgkin's lymphomas, Version 4.2014*. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12:1282-303.
16. Dronca RS, Jevremovic D, Hanson CA, Rabe KG, Shanafelt TD, Morice WG, et al. *CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity*. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78 Suppl 1:S35-41.
17. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med. 2000;343:1910-6.
18. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
19. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. *The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness*. Clin Cancer Res. 2009;15(3):995-1004.
20. Yee KW, O'Brien SM. *Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc. 2006;81:1105-29.
21. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. Cancer. 1981;48:198-206.
22. Binet JL, Lepage M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, et al. *A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance*. Cancer. 1977;40:855-64.
23. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 1975;46:219-34.
24. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. *Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy*. Blood. 2012;119:4101-7.
25. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. *Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia*. Cell. 2013;152:714-26.
26. Rosenwald A, Chuang EY, Davis RE, Wiestner A, Alizadeh AA, Arthur DC, et al. *Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response*. Blood. 2004;104:1428-34.
27. Hillmen P. *Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:104-9.
28. Maddocks KJ, Lin TS. *Update in the management of chronic lymphocytic leukemia*. J Hematol Oncol. 2009;2:29.
29. Stilgenbauer S, Zenz T. *Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:481-8.

30. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. *Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease*. Cancer Genet. 2013;206:49-62.
31. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*. New England Journal of Medicine. 2015;373(25):2425-37.
32. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, et al. *Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors*. J Clin Invest. 1998;102:1515-25.
33. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, et al. *Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation*. Haematologica. 2010;95:1705-12.
34. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. *Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 2014;124:49-62.
35. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. Blood. 2018;131(25):2745-60.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). *Follikuläres Lymphom - Leitlinie*. 2017. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
38. Hallek M. *Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment*. Am J Hematol. 2015;90:446-60.
39. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017*. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(3):293-311.
40. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)*. 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>.
41. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. *A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912)*. Blood. 2018;132(Suppl 1):LBA-4-LBA-.
42. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Oncol. 2016.

43. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL*. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
44. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (Imbruvica®) Modul 4 A* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3219/2019-08-30_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)*. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.
46. Goede V, Fischer K, Dyer MJS, Müller L, Smolej L, di Bernardo MC, et al. *Overall survival benefit of Obinutuzumab over Rituximab when combined with Chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL 11 study*. EHA 23rd Annual Congress 2018; Stockholm, Sweden 2018.
47. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(12):1101-10.
48. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. *Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study*. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
50. Wadhwa PD, Morrison VA. *Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia*. *Semin Oncol*. 2006;33:240-9.
51. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. *Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*. *Hematol Oncol*. 2015;33:15-22.
52. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
53. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. *Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
54. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. *Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
55. ClinicalTrials.gov. *A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLE)* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01056510?view=results>.

56. Leblond V. *Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: Interim results of a Phase IIIb study (MaBLLe)*. Blood. 2012;120.
57. Robert Koch Institut. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
58. Robert Koch Institut. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz der Indikation C91 in Deutschland*. 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
60. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2020*. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>.
61. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung -Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar - März 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 9. April 2020*. 2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Maerz_2020_bf.pdf.
62. 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.
63. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland 2018*. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3C3FC6EE106F5BB8385378CB3EFD4269.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=starten.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 375 mg/m ² KOF (50 mg/m ² KOF an Tag 1 und 325 mg/m ² KOF an Tag 2) <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 - 6: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
FCR				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 25 mg/m ² KOF	6	3
Cyclophosphamid		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 250 mg/m ² KOF	6	3
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 2:</u> 70 mg/m ² KOF	6	2
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	6	2
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	6	2
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	6	Zyklus 1: 4 Zyklus 2 - 6: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
<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: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm, TP53: Tumorprotein 53; z. B.: zum Beispiel.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-13 wird sowohl der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Rituximab sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Ibrutinib, dem Kombinationspartner und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen sowie, wenn sich aus der Fachinformation die Therapie nicht ableiten lässt, auf Angaben der einschlägigen Leitlinien. Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation, wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Behandlungsmodus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

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

Der Kombinationspartner Rituximab wird ab dem zweiten Zyklus über insgesamt sechs Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. An Tag 1 des ersten Zyklus mit Rituximab werden 50 mg/m² bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) und an Tag 2 325 mg/m² KOF verabreicht. Ab dem zweiten Zyklus unter Rituximab werden jeweils an Tag 1 500 mg/m² KOF gegeben. Diesem Behandlungsschema folgend, ergeben sich für Rituximab insgesamt 7 Behandlungstage in 6 Zyklen zu je 28 Tagen (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Die Kombinationstherapie Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Fludarabin wird in der Dosierung 25 mg/m² KOF und Cyclophosphamid mit 250 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 bis 3 eines jeden Zyklus intravenös verabreicht. Insgesamt fallen somit für Fludarabin sowie für Cyclophosphamid jeweils 18 Behandlungstage an. Rituximab wird an Tag 0¹ des ersten von insgesamt sechs Behandlungszyklen mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Insgesamt fallen dadurch 6 Behandlungstage an. Folglich wird Rituximab an einem Tag, Fludarabin und Cyclophosphamid an drei Tagen pro Zyklus gegeben (2-5).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)

Die Kombinationstherapie BR wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Hierbei wird Bendamustin, gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), in allen Zyklen an Tag 1 und 2 verabreicht; jeweils in einer Dosis von 70 mg/m² KOF. Insgesamt fallen dadurch 12 Behandlungstage über alle 6 Zyklen an. Rituximab wird an Tag 0¹ des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Daraus ergeben sich insgesamt 6 Behandlungstage. Folglich wird Rituximab an einem und Bendamustin an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht (2, 3, 6, 7).

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

Behandlungsmodus Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Rituximab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, jeweils mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG). Daraus ergeben sich insgesamt 12 Behandlungstage. Der Kombinationspartner Rituximab wird an Tag 0² des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Insgesamt fallen dadurch 6 Behandlungstage an. Daraus resultiert die Gabe von Rituximab an einem und von Chlorambucil an zwei Tagen eines jeden Zyklus (2, 3, 8).

Behandlungsmodus Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab wird über sechs Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, und jeweils mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG gegeben. Daraus ergeben sich insgesamt 12 Behandlungstage. Obinutuzumab wird im ersten Zyklus an 4 Behandlungstagen gegeben. Für die erste Gabe werden 1.000 mg auf zwei Behandlungen verteilt und somit zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Diese beiden Gaben können auf einen oder zwei Tage verteilt werden. Die Behandlungen 3 und 4 mit Obinutuzumab werden im Rahmen des ersten Zyklus an Tag 8 und 15 mit je 1.000 mg gegeben. In den darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 1.000 mg Obinutuzumab am ersten Tag eines jeden Zyklus verabreicht, sodass daraus insgesamt 9 Gaben an maximal 9 Behandlungstagen resultieren (8, 9).

Behandlungsmodus Ibrutinib

Ibrutinib wird im Rahmen der Dauertherapie täglich oral in einer Menge von 420 mg gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zu Grunde gelegt (1, 10).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

² Als Tag 0 ist der Tag definiert, der einem Behandlungszyklus vorausgeht.

Tabelle 3-14: 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	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 375 mg/m ² KOF (50 mg/m ² KOF an Tag 1 und 325 mg/m ² KOF an Tag 2) <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation 1			
FCR			
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 25 mg/m ² KOF	18
Cyclophosphamid		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 250 mg/m ² KOF	18
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Teilpopulation 2			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 2:</u> 70 mg/m ² KOF	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Rituximab	kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	12
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	12
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Teilpopulation 3			
Ibrutinib			
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo- Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; TP53: Tumorprotein 53; z. B.: zum Beispiel.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-15: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Rituximab		7	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2 375 mg/m ² KOF (50 mg/m ² KOF an Tag 1 und 325 mg/m ² KOF an Tag 2) x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
FCR				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	18	<u>Pro Gabe:</u> 25 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 47,5 mg	855 mg
Cyclophosphamid		18	<u>Pro Gabe:</u> 250 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 475 mg	8.550 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	<u>Pro Gabe:</u> 70 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 133 mg	1.596 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	<u>Pro Gabe:</u> 0,5 mg/kg KG x 77,0 kg = 38,5 mg	462 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	<u>Pro Gabe:</u> 0,5 mg/kg KG x 77,0 kg = 38,5 mg	462 mg
Obinutuzumab		9	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1.000 mg	8.000 mg
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	365	420 mg	153.300 mg
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; TP53: Tumorprotein 53.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (11). Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die durchschnittliche Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die für sämtliche Berechnungen, wo erforderlich, angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Patienten mit CLL nehmen Ibrutinib kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 420 mg ein – dies entspricht einer Filmtablette mit jeweils 420 mg Wirkstoff. Da es sich hierbei um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt demzufolge der Jahresverbrauch bei 153.300 mg (1, 10).

Der Kombinationspartner Rituximab wird ab dem zweiten Behandlungszyklus (à 28 Tage) für insgesamt sechs Zyklen gegeben. Die Dosierung für Rituximab entspricht an Tag 1 des ersten Zyklus unter Rituximab einer Gabe von 50 mg/m² KOF und an Tag 2 325 mg/m² KOF, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus. Demzufolge ergibt sich für Rituximab ein Jahresverbrauch von 5.462,5 mg pro Patient (1, 10). Dieser setzt sich zusammen aus insgesamt 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

FCR

Fludarabin

Fludarabin wird mit 25 mg/m² KOF an Tag 1 - 3 verabreicht. Es ergibt sich ein Gesamtjahresverbrauch von 855 mg/Jahr/Patient, da jeder der 18 Behandlungstage mit 25 mg/m² KOF (d. h. 47,5 mg pro Gabe) dosiert wird.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird in jedem Zyklus mit 250 mg/m² KOF an Tag 1 - 3 verabreicht. Daraus ergibt sich bei insgesamt 18 Behandlungstagen pro Jahr ein Bedarf von 8.550 mg/Jahr/Patient, d. h. 475 mg pro Gabe.

Rituximab

Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen. Hieraus resultiert in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (2-5).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab*Bendamustin*

Gemäß DGHO-Leitlinie ist Bendamustin mit 70 mg/m² KOF in Kombination mit Rituximab an Tag 1 und 2 der Therapie einzusetzen (7). Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Bendamustin in Höhe von 1.596 mg. Dieser setzt sich aus sechs Zyklen zusammen, in denen jeweils zweimal 133 mg verabreicht werden.

Rituximab

Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen (2, 3). Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab*Chlorambucil*

Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg KG p. o. verabreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 462 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 38,5 mg pro Verabreichung zusammen (9).

Rituximab

Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen (2, 3). Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab*Chlorambucil*

Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg KG p. o. verabreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 462 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 38,5 mg pro Verabreichung zusammen (9).

Obinutuzumab

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Therapie an maximal neun Behandlungstagen insgesamt 8.000 mg Obinutuzumab benötigt. Dies setzt sich zusammen aus 3.000 mg im ersten Zyklus sowie je 1.000 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (9).

Ibrutinib*Ibrutinib*

Ibrutinib wird kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 420 mg verabreicht. Dies entspricht einer Filmpille mit jeweils 420 mg Wirkstoff. Da es sich hierbei um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt demzufolge der Jahresverbrauch bei 153.300 mg (1, 10).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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	1.912,98 € (Imbruvica®, 140 mg, N1, 28 Filmpillen)	1.911,21 € [1,77 €]
	3.770,03 € (Imbruvica®, 280 mg, N1, 28 Filmpillen)	3.768,26 € [1,77 €]
	5.627,09 € (Imbruvica®, 420 mg, N1, 28 Filmpillen)	5.625,32 € [1,77 €]
	7.484,15 € (Imbruvica®, 560 mg, N1, 28 Filmpillen)	7.482,38 € [1,77 €]
	6.025,03 € (Imbruvica®, 140 mg, 90 Hartkapseln)	6.023,26 € [1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
	8.014,73 € (Imbruvica®, 140 mg, N3, 120 Hartkapseln)	8.012,96 € [1,77 €]
Rituximab	698,87 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	658,02 € [1,77 €; 39,08 €]
	1732,26 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.632,28 € [1,77 €; 98,21 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation 1		
FCR		
Fludarabin	532,80 € (Fludara®, 50 mg/ml, N2, 5 St.)	505,62 € [1,77 €; 25,41 €]
Cyclophosphamid	79,91 € (Endoxan®, 500 mg, N2, 6 St.)	69,16 € [1,77 €; 3,37 €; 5,61 €]
Rituximab	698,87 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	658,02 € [1,77 €; 39,08 €]
	1732,26 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.632,28 € [1,77 €; 98,21 €]
Teilpopulation 2		
Bendamustin in Kombination mit Rituximab		
Bendamustin	365,10 € (Bendamustin Accord®, 25 mg, N2, 5 St.)	346,08 € [1,77 €; 17,25 €]
	1.428,08 € (Bendamustin Accord®, 100 mg, N2, 5 St.)	1357,31 € [1,77 €; 69,00 €]
Rituximab	698,87 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	658,02 € [1,77 €; 39,08 €]
	1732,26 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.632,28 € [1,77 €; 98,21 €]
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		
Chlorambucil	134,01 € (Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten)	64,94 € [1,77 €; 7,00 €; 60,30 €]
Rituximab	698,87 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	658,02 € [1,77 €; 39,08 €]
	1732,26 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.632,28 € [1,77 €; 98,21 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		
Chlorambucil	134,01 € (Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten)	64,94 € [1,77 €; 7,00 €; 60,30 €]
Obinutuzumab	3.401,38 € (Gazyvaro® 1.000 mg, N1, 1 St.)	3.399,61 € [1,77 €]
Teilpopulation 3		
Ibrutinib		
Ibrutinib	1.912,98 € (Imbruvica®, 140 mg, N1, 28 Filmtabletten)	1.911,21 € [1,77 €]
	3.770,03 € (Imbruvica®, 280 mg, N1, 28 Filmtabletten)	3.768,26 € [1,77 €]
	5.627,09 € (Imbruvica®, 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.625,32 € [1,77 €]
	7.484,15 € (Imbruvica®, 560 mg, N1, 28 Filmtabletten)	7.482,38 € [1,77 €]
	6.025,03 € (Imbruvica®, 140 mg, 90 Hartkapseln)	6.023,26 € [1,77 €]
	8.014,73 € (Imbruvica®, 140 mg, N3, 120 Hartkapseln)	8.012,96 € [1,77 €]
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7 % gemäß § 130a Abs. 1, SGB V c: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a Abkürzungen: Abs.: Absatz; mg: Milligramm; ml: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; St.: Stück.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 Sozialgesetzbuch (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 Lauer-Taxe (Stand 01.09.2020) (12).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Ibrutinib

Ibrutinib (Imbruvica®) ist in sechs Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar. Zur Errechnung des Netto-AVP wird bei allen sechs Packungen jeweils nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht, da der bestehende Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel abgelöst wurde.

140 mg (28 Stück): 1.912,98 € - 1,77 € = 1.911,21 €

280 mg (28 Stück): 3.770,03 € - 1,77 € = 3.768,26 €

420 mg (28 Stück): 5.627,09 € - 1,77 € = 5.625,32 €

560 mg (28 Stück): 7.484,15 € - 1,77 € = 7.482,38 €

140 mg (90 Stück): 6.025,03 € - 1,77 € = 6.023,26 €

140 mg (120 Stück): 8.014,73 € - 1,77 € = 8.012,96 €

(12).

Rituximab

Rituximab (Truxima®) ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar.

Der AVP für Truxima® 100 mg, N2, 2 Stück beträgt 698,87 €. Von diesem AVP wird der Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1, SGB V in Höhe von 39,08 € sowie der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus resultiert ein Netto-AVP von 658,02 €

100 mg (2 Stück): 698,87 € - 39,08 € - 1,77 € = 658,02 €

Der AVP für Truxima® 500 mg, N1, 1 Stück beträgt 1732,26 €. Von diesem AVP wird der Herstellerabschlag in Höhe von 98,21 € sowie der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus resultiert ein Netto-AVP von 1.632,28 €

500 mg (1 Stück): 1732,26 € - 98,21 € - 1,77 € = 1.632,28 €

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.09.2020 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

Bei intravenös zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, indem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombinationen von Packungen auf Basis der benötigten mg zu Grunde gelegt wurden. Dabei wurde die wirtschaftlichste Packung gewählt. Bei Substanzen in Tablettenform wird der Bedarf tablettengenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten pro Packung berechnet. Preise werden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 - 6: 1	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1				
FCR				
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3	18
Cyclophosphamid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3	18
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Teilpopulation 2				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	2	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	-	-	-
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; etc.: et cetera; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Tabelle 3-17 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (13), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die für eine Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (13). Durch die Applikation von Rituximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung.	

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

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) - Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 11. Ergänzungsvereinbarung zum 01.03.2020 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist. Analog für zytostatikahaltige, parenterale Lösungen sind 81,00 € abrechnungsfähig (13).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab			
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	7 x 71,00 € = 497,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation 1			
FCR			
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €
Cyclophosphamid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €

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

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab					
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	73.328,50 €	-	-	73.328,50 €
+ Rituximab		18.942,11 €	-	497,00 €	19.439,11 €
= Gesamtkosten		92.270,61 €	-	497,00 €	92.767,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation 1					
FCR					
Fludarabin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	1.820,16 €	-	1.458,00 €	3.278,16 €
+ Cyclophosphamid		207,54 €	-	1.458,00 €	1.665,54 €
+ Rituximab		18.942,11 €	-	426,00 €	19.368,11 €
= Gesamtkosten		20.969,81 €	-	3.342,00 €	24.311,81 €
Teilpopulation 2					
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie	4.918,80 €	-	972,00 €	5.890,80 €
+ Rituximab		18.942,11 €	-	426,00 €	19.368,11 €
= Gesamtkosten		23.860,91 €	-	1.398,00 €	25.258,91 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	mit FCR nicht infrage kommt				
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	312,00 €	-	-	312,00 €
+ Rituximab		18.942,11 €	-	426,00 €	19.368,11 €
= Gesamtkosten		19.254,11 €	-	426,00 €	19.680,11 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Chlorambucil	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	312,00 €	-	-	312,00 €
+ Obinutuzumab		27.196,88 €	-	639,00 €	27.835,88 €
= Gesamtkosten		27.508,88 €	-	639,00 €	28.147,88 €
Teilpopulation 3					
Ibrutinib					
Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist	73.328,50 €	-	-	73.328,50 €
=Gesamtkosten		73.328,50 €	-	-	73.328,50 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53: Tumorprotein 53.					

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.

Zu bewertendes Arzneimittel***Ibrutinib in Kombination mit Rituximab***

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.625,32 €	153.300 mg	200,90 €	365	73.328,50 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Infusionslösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusionslösungen/Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.632,28 €	5.462,5 mg	1.632,28 €	11	17.995,08 €
100 mg x 2	658,02 €		329,01 €	3	987,03 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Ibrutinib wurde aufgrund der täglichen Dosierung von 420 mg der Netto-AVP der Packung 420 mg (28 Stück) in Höhe von 5625,32 € zugrunde gelegt.

Im ersten Zyklus werden bei einer KOF von 1,9 m² 712,5 mg Rituximab, 95 mg an Tag 1 des ersten Zyklus und 617,5 mg an Tag 2, benötigt. Daraus werden im ersten Zyklus eine 500 mg-Packung und drei 100 mg-Packungen verbraucht. In den folgenden fünf Zyklen werden an Tag 1 jeweils 950 mg Rituximab verbraucht, d. h. je zwei 500 mg-Packungen. Insgesamt werden demzufolge elf 500 mg-Packungen und drei 100 mg-Packungen benötigt.

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 497,00 € über 6 Zyklen an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 92.767,61 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie**Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)**

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fludarabin

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50 mg x 5	505,62 €	855 mg	101,12 €	18	1.820,16 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Cyclophosphamid

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 6	69,16 €	8.550 mg	11,53 €	18	207,54 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.632,28 €	5.462,5 mg	1.632,28 €	11	17.995,08 €
100 mg x 2	658,02 €		329,01 €	3	987,03 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 3.342,00 € über 6 Zyklen an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 24.311,81 € über 6 Zyklen.

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	1.357,31 €	1.596 mg	271,46 €	12	3.257,52 €
25 mg x 5	346,08 €		69,22 €	24	1.661,28 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.632,28 €	5.462,5 mg	1.632,28 €	11	17.995,08 €
100 mg x 2	658,02 €		329,01 €	3	987,03 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 1.398,00 € über 6 Zyklen an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 25.258,91 € über 6 Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 50	64,94 €	462 mg	1,30 €	240	312,00 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.632,28 €	5.462,5 mg	1.632,28 €	11	17.995,08 €
100 mg x 2	658,02 €		329,01 €	3	987,03 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 426,00 € über 6 Zyklen an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 19.680,11 € über 6 Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 50	64,94 €	462 mg	1,30 €	240	312,00 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Infusionslösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusionslösungen/Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
1.000 mg x 1	3.399,61 €	8.000 mg	3.399,61 €	8	27.196,88 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen 639,00 € über 6 Zyklen an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 28.147,88 € über 6 Zyklen.

Ibrutinib

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.625,32 €	153.300 mg	200,90 €	365	73.328,50 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Es fallen keine Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 37.328,50 €

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 nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.5 auf insgesamt 3.040 bis 3.140 Patienten über die drei Teilpopulationen hinweg geschätzt. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab steht allen Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich zur Verfügung. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikation 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 konnten nicht identifiziert werden.

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

Rate an Therapieabbrüchen gemäß Fachinformation

Gemäß den Angaben in der Fachinformation brachen 6 % von den 1.552 Patienten, deren B-Zell-Malignome mit Ibrutinib behandelt wurden, die Therapie primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. 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. Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigte, dass die antineoplastische Behandlung von Patienten mit CLL vorwiegend ambulant durchgeführt wurde (14, 15). Weniger als 1 % der mit Chemotherapien behandelten CLL-Patienten wurden rein stationär behandelt. Ein Anteil von > 99 % in der ambulanten Behandlung wäre demnach auch für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zu erwarten.

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

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten geringer anzunehmen sind als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der aufgeführten Arzneimittel sind gemäß Lauer-Taxe angegeben, zuletzt abgefragt am 01.09.2020.

Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: September 2020. 2020.
2. Celltrion Healthcare Hungary Kft. *Fachinformation Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Dezember 2019. 2019.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. *Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juni 2019. 2019.
4. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Mai 2015. 2015.
5. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®*. Stand: November 2018. 2018.
6. Accord Healthcare B.V. *Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juli 2019. 2019.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
8. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten*. Stand: Februar 2019. 2019.
9. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Gazyvaro®*. Stand: Februar 2020. 2020.
10. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln*. Stand: September 2020. 2020.
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017*. 2018.
12. Lauer-Fischer GmbH. *Lauer-Taxe online*. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 01.09.2020 2020. <https://www.cgm.com/lauer-fischer>.
13. GKV Spitzenverband. *Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 31. Januar 2018*. 2018. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Hilfstaxe Anlage 3 idF des rechtskraeftigen Schiedsspruches 31.01.2018.pdf.
14. Alba A, Pisch F. *Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV*. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen. 2014.

15. Tomeczkowski J, Leisten MK, Metin H, Khuen C, Fleischmann J, Tapprich C. *Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany*. ISPOR 17th Annual European Congress. 2014;Poster PSY15.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Imbruvica® (Stand September 2020) 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 Rituximab oder Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL
- Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit 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 oder zur Behandlung des Morbus Waldenström entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination 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 einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, Imbruvica® vor der Anti-CD20-Therapie anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird.

Folgende Dosisanpassungen sind zu beachten:

Mäßige und starke Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (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 3-33: Dosisanpassungen

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

Art der Anwendung

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

Vergessene Einnahme

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

Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/ Warnhinweise:

Ältere

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Schwere Herzerkrankungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Blutungsassoziierte Ereignisse

Bei mit Imbruvica® behandelten Patienten wurde über Blutungsereignisse sowohl mit als auch ohne Thrombozytopenie berichtet. Diese umfassten weniger schwere Blutungsereignisse wie Hämatome, Nasenbluten und Petechien sowie schwere 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 schwere Blutungen. Unter Therapie mit Antikoagulanzen wurde ein höheres Risiko für schwere Blutungen beobachtet als mit Thrombozytenaggregationshemmern. Die Risiken und Vorteile einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sind bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Imbruvica® abzuwägen. Es ist auf Anzeichen und Symptome für Blutungen zu achten.

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

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

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

Leukostase

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

Milzruptur

Nach Absetzen der Behandlung mit Imbruvica® wurden Fälle von Milzruptur berichtet. Krankheitsstatus und Milzgröße sollen sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall), wenn die Behandlung mit Imbruvica® unterbrochen oder abgesetzt wird. Patienten, die Schmerzen im linken Oberbauch oder in der linken Schulter Spitze entwickeln, sollen untersucht werden und die Diagnose einer Milzruptur soll in Betracht gezogen werden.

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 wurden Fälle invasiver mykotischer Infektionen beobachtet, darunter Fälle von Aspergillose, Kryptokokkose und Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii*. Einige der berichteten Fälle invasiver mykotischer Infektionen waren mit tödlichem Ausgang assoziiert.

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 Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchung, vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf DNS des Humanes Polyomavirus 2 (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 und Herzinsuffizienz

Bei mit Imbruvica® behandelten Patienten wurde über Vorhofflimmern, Vorhofflattern sowie Fälle ventrikulärer Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz 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 Manifestationen, einschließlich kardialer Arrhythmien und Herzinsuffizienz 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.

Patienten sollen während der Behandlung mit Imbruvica® auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz überwacht werden. In einigen dieser Fälle ging die Herzinsuffizienz nach dem Absetzen oder der Dosisreduktion von Imbruvica® vollständig zurück oder verbesserte sich.

Zerebrovaskuläre Vorfälle

Fälle von zerebrovaskulären Vorfällen, transienten ischämischen Attacken und ischämischen Schlaganfällen einschließlich Todesfällen wurden bei mit Imbruvica® behandelten Patienten mit und ohne gleichzeitiges Vorhofflimmern und/oder Bluthochdruck berichtet. Bei den Fällen mit berichteter Latenz lagen zwischen der Einleitung der Behandlung mit Imbruvica® und dem Auftreten zentraler ischämischer Gefäßerkrankungen in den meisten Fällen mehrere Monate (über 1 Monat in 78% und über 6 Monate in 44% der Fälle), was die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Patienten betont

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, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, 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.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei mit Imbruvica® behandelten Patienten wurden Fälle von HLH (einschließlich tödlicher Fälle) berichtet. HLH ist eine lebensbedrohliche pathologische Aktivierung des Immunsystems, die durch klinische Anzeichen und Symptome einer systemischen Hyperinflammation (Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyceridämie, hohe Serum-Ferritinwerte und Zytopenien) gekennzeichnet ist. Patienten sollen über Symptome einer HLH informiert werden. Patienten, die frühe Manifestationen einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems entwickeln, sollen sofort untersucht und die Diagnose einer HLH soll in Betracht gezogen 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.

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 CYP3A4 metabolisiert .

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 Fläche unter der Kurve [Area under the Curve, 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-Glykoprotein (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 (*Breast Cancer Resistance Protein*) in der Leber hemmen und die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die dem BCRP-vermittelten hepatischen Efflux unterliegen, wie Rosuvastatin.

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit B Zell-Malignomen hatte eine einzelne Dosis von 560 mg Ibrutinib keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition des CYP3A4 Substrats Midazolam. In derselben Studie hatte eine zweiwöchige Behandlung mit Ibrutinib in einer täglichen Dosis von 560 mg keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik der oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), des CYP3A4 Substrats Midazolam oder des Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6 (CYP2B6) Substrats Bupropion.

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.

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 (*European Union Reference Dates* [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 *European Public Assessment Reports* (EPAR), 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 (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, 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

Es liegen keine Verpflichtungen für Maßnahmen nach der Zulassung von Imbruvica® als Bedingungen für die Marktzulassung oder eine spezifische Verpflichtung vor.

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 RMPs wurden alle hier benannten identifizierten bzw. möglichen Risiken dieses Arzneimittels (bis auf das Risiko für eine mögliche HBV-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 HBV-Reaktivierung während der Behandlung mit Imbruvica® gemäß Abschnitt „Additional Risk Minimization Measures“ (V.2) des RMPs 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 (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2020.* 2020.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib.* 2020.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln. Stand: September 2020.* 2020.

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 3-34 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 3-34 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 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Entfällt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-34, 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 3-34 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.