

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Calquence® als Monotherapie zur Behandlung von
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL*

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

Stand: 01.12.2020

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.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Binet und Rai.....	18
Tabelle 3-2: Risikofaktoren gemäß des CLL-IPI.....	20
Tabelle 3-3: Altersspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016	31
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016.....	32
Tabelle 3-5: Altersspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016	32
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016.....	33
Tabelle 3-7: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2025	34
Tabelle 3-8: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 5-Jahreprävalenz in den Jahren 2016 bis 2025	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-10: Zuordnung der Gesamtpopulation in die drei Teilpopulationen mithilfe von Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag.....	39
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von Acalabrutinib gemäß Fachinformation	85
Tabelle 3-22: Verwendung von CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren und Magensäurereduktionsmitteln	86

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung 95

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gesamtüberleben von CLL-Patienten in Abhängigkeit von ausgewählten chromosomalen Aberrationen.	20
Abbildung 3-2: Therapieempfehlung gemäß DGHO-Leitlinie für die Erstlinientherapie.	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BCL-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebsresistenzprotein)
B-PLL	B-Zell-Prolymphozytenleukämie
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
CDS	Core Data Sheet
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CLL-IPI	Internationaler Prognose-Index für CLL-Patienten
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom
d.h.	Das heißt
Del11q	11q-Deletion
Del13q	13q-Deletion
Del17p	17p-Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma (Großzelliges B-Zell-Lymphom)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alteri
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
°F	Grad Fahrenheit
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B-Virus
HZV	Herpes Zoster-Virus
i.v.	Intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITK	Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase (Interleukin 2 induzierbare T-Zell-Kinase)
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
jährl.	Jährlich
JC-Virus	John Cunningham-Virus
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Konz. z. H. e. Inj./ Inf.L.	Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
l	Liter
Lym. Leuk.	Lymphatische Leukämie
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion 1
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
mg	Milligramm
min	Minute
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Nr.	Nummer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progression of Disease (Krankheitsprogression)
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
PKV	Private Krankenversicherung
Plv. Inf.-L.-K.	Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates
PML	Progressive multifokale Leukoencephalopathie

Abkürzung	Bedeutung
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Riskomanagement-Plan
SD	Stable Disease (stabiler Erkrankungszustand)
SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TP53	Tumorprotein p53
u.a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
v.a.	Vor allem
vs.	Versus
w & w	Watch and Wait (abwartendes Verhalten)
z. Herst. e. Injekt.-Lsg.	zur Herstellung einer Injektionslösung
z.B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Gemäß der Zulassung vom 05.11.2020 ist Acalabrutinib angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens von Acalabrutinib wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Für Acalabrutinib wurde folgende zVT gewählt:

Für Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt:

- FCR

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

- Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Für Patienten mit 17p-Deletion und/oder Tumorprotein p53 (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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 10.02.2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-179) (2). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL drei verschiedene Teilpopulationen bestimmt und entsprechend verschiedene Therapien als zVT für Acalabrutinib festgelegt:

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

- FCR

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

- Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus. Dies umfasst Ofatumumab in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil, Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil.

Für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:

- Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab (Idelalisib und Rituximab nur für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation und für die keine anderen Therapien geeignet sind)

Gemäß Verfahrensordnung sollen als Vergleichstherapie bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren

patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Seit dem Beratungsgespräch erfolgte im relevanten Anwendungsgebiet zuletzt das Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, in dem der G-BA infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse die folgende zVT bestimmt (3):

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

- **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 TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist:

- **Ibrutinib**

Der zVT-Festlegung des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab wird im vorliegenden Dossier gefolgt (siehe Abschnitt 3.1.1). Falls mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann der Zusatznutzen gemäß § 6 Absatz 2a Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden (4). Die in der Zulassungsstudie ELEVATE-TN verwendete Vergleichstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, welche im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, stellt eine der gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien der vom G-BA benannten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Acalabrutinib für FCR-ungeeignete Patienten dar.

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 die Angaben zur zVT wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-179) sowie das aktuellste Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet herangezogen (2, 3). Angaben zum Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Acalabrutinib wurden der Fachinformation zu Calquence® entnommen (1).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2016-B-179. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15-AM-RL-XII-Venetoclax-D-533-TrG.pdf>.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Die CLL ist eine maligne, lymphoproliferative Erkrankung der B-Lymphozyten und damit als Untergruppe den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugeordnet. Durch die maligne Proliferation kommt es zur Akkumulation von reifen, kleinzelligen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen lymphatischen, seltener auch extra-lymphatischen Organen des Patienten (1-3). Gemäß der aktuellsten Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) ist die CLL mit einem Anteil von 38% der neu diagnostizierten Leukämien die häufigste Leukämieform in Deutschland, zählt aber mit nur jährlich etwa 5.000 Neuerkrankungen in Deutschland zu den selteneren malignen Erkrankungen (4-6). Die CLL ist eine Erkrankung der älteren Bevölkerung: ungefähr 70% der Patienten werden in einem Alter von über 65 Jahren diagnostiziert, wobei das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 73 Jahren liegt (7). Männer sind zudem häufiger betroffen als Frauen (2, 5). Der Verlauf der CLL ist indolent, sodass es sich im Vergleich zu anderen Leukämien um eine langsam fortschreitende, maligne Erkrankung handelt (5).

Symptomatik und klinisches Bild

Die CLL ist in Bezug auf die Symptomatik und das klinische Bild eine sehr heterogene Erkrankung. Die Diagnosestellung erfolgt meist nach einem Zufallsbefund in routinemäßigen Blutuntersuchungen, zu deren Zeitpunkt die Patienten in der Regel noch beschwerdefrei sind. Die ersten Krankheitszeichen sind dann häufig unspezifische Symptome wie eine schmerzlose Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie) oder Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf können die Patienten schmerzhafte Lymphadenopathien sowie schmerzhafte Vergrößerungen der Milz und/oder Leber (Organomegalien) entwickeln. In späteren Stadien und als Folge der ansteigenden Menge an Tumorzellen treten dann die charakteristischen krankheitsbezogenen B-Symptome Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust und Fatigue auf. Aufgrund der Infiltration des Knochenmarks durch maligne B-Lymphozyten kommt es zu einer Störung der Blutbildung und des Immunsystems, sodass es zu einer Zytopenie (Anämie, Thrombozytopenie, funktionellen Leukopenie) mit in Folge verminderter Leistungsfähigkeit, Blässe, Blutungen und erhöhter Infektanfälligkeit kommen kann (5, 8, 9).

Komorbiditäten

Da sich die CLL meist erst im höheren Alter manifestiert, wird die Krankheit in 89% der Fälle von mindestens einer Komorbidität begleitet (10). Die Komorbiditäten bei Patienten mit CLL sind vielfältig und reichen von kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienzen), metabolischen Erkrankungen (z.B. Diabetes) bis hin zu Atemwegserkrankungen, sodass CLL-Patienten neben der verordneten CLL-Medikation häufig noch weitere Medikamente einnehmen müssen (10, 11). Mithilfe der Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G) werden insgesamt 14 Organsysteme nach der Schwere ihrer Beeinträchtigung jeweils auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten bewertet. Der hieraus gebildete CIRS-G-Score entspricht mit einer höheren Punktzahl einer stärkeren Beeinträchtigung durch Komorbiditäten (12). Anzahl, Art und Schwere der Komorbiditäten beeinflussen im Rahmen der CLL-Therapie auch die Wahl der Behandlung. Wechselwirkungen mit anderen Medikationen sowie durch Langzeittherapie verursachte Nebenwirkungen können im Rahmen der CLL-Therapie zu Adhärenzproblemen führen. Darüber hinaus sind viele Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters körperlich oder geistig nicht mehr in der Lage komplexe Behandlungsregime zu befolgen.

Ursachen und Pathogenese

Der CLL geht häufig eine symptomlose prämaligene monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) voraus. Der Übergang in die CLL ist in der Regel durch eine ebenfalls beschwerdefreie Anfangsphase gekennzeichnet. Im Verlauf der langsam fortschreitenden Krankheit werden die meisten Patienten schließlich symptomatisch respektive behandlungsbedürftig gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop Group on CLL, iwCLL). In seltenen Fällen erleidet ein kleiner Teil der CLL-Patienten im späteren Stadium der Krankheit durch die sogenannte Richter-Transformation eine Progression in das aggressiver verlaufende diffus großzellige B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL) (13).

Die Ursachen, die zur Entstehung der CLL beitragen, sind nicht abschließend geklärt. Das Auftreten der Erkrankung im fortgeschrittenen Alter spricht dafür, dass die Akkumulation von spontanen Mutationen im Verlauf der Lebenszeit eine Rolle spielt. Darüber hinaus wird die Exposition mit karzinogenen Stoffen, z.B. organische Lösungsmittel, als möglicher Risikofaktor diskutiert (1, 5). In einer schwedischen Studie wurde außerdem gezeigt, dass auch eine familiäre Prädisposition bestehen kann. In der Registerstudie hatten die Familienmitglieder ersten Grades von CLL-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung ein 8,5-fach erhöhtes Risiko selbst an CLL zu erkranken (14, 15). Dass genetische Prädispositionen für die CLL existieren, wurde weiterhin in einer Metaanalyse von sechs genomweiten Assoziationsstudien durch die Identifikation von Genloci mit erhöhtem Risiko bestätigt (16).

Die Entstehung der CLL wird durch Prozesse wie veränderte Genexpression, deregulierte Aktivierung von Signalwegen, Hyperproliferation oder eine erhöhte Apoptoseschwelle begünstigt, die jeweils zu einem Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose in den malignen B-Lymphozyten führen. In einem nicht-malignen B-Lymphozyten wird durch die Bindung des passenden Antigens an den B-Zellrezeptor eine Signalkaskade induziert, die zur Proliferation der Zelle führt (2, 3). In der CLL kann es zu einer vermehrten Expression der Gene des B-Zellrezeptor-Signalweges oder zu einer konstitutiven Aktivierung einiger Signalweg-Kinasen (z.B. der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)) kommen, sodass sich die malignen B-Lymphozyten unkontrolliert teilen (17). Zusätzlich können auch apoptoseinhibierende Moleküle wie B-Zell-Lymphom 2 (B-Cell Lymphoma-2, BCL-2) überexprimiert oder Tumorsuppressorgene (z.B. TP53) herunterreguliert sein, sodass die Tumorzellen dem programmierten Zelltod entgehen können (18).

Nach ihrer antigengetriebenen Aktivierung können B-Lymphozyten die sogenannte Keimzentrumsreaktion durchlaufen, im Rahmen derer eine starke Vermehrung der Zellen sowie eine Anpassung der B-Zellrezeptor-Affinität für das Antigen durch somatische Hypermutationen in den variablen Regionen der Immunglobuline erfolgt. Der Mutationsstatus der variablen Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) gibt Auskunft über den Ursprung der malignen B-Lymphozyten und hat Auswirkungen auf die Prognose (siehe Abschnitt Prognose) (2). In 40 bis 65% der CLL-Fälle treten IGHV-Mutationen auf, die darauf hinweisen, dass die malignen B-Lymphozyten aus keimzentrumserfahrenen B-Lymphozyten stammen, während die restlichen CLL-Fälle auf nicht-keimzentrumserfahrene B-Lymphozyten zurückzuführen sind (13, 19, 20).

Diagnosestellung

Eine CLL wird in der Regel durch einen Zufallsbefund während einer routinemäßigen Blutuntersuchung diagnostiziert. Als Leitbefunde für die CLL gelten hierbei die Lymphozytose oder Leukozytose, aber auch eine Anämie oder Thrombozytopenie können erste Hinweise sein. Nach dem Zufallsbefund folgen sowohl ein Anamnesegespräch als auch eine körperliche Untersuchung auf geschwollene Lymphknoten, Leber und Milz. Bei deutlichen Hinweisen auf eine CLL erfolgt die differenzialdiagnostische Untersuchung durch einen Hämatonkologen. Die Zellen des Blutes werden durchflusszytometrisch untersucht und mithilfe bildgebender Verfahren die Lymphknoten in der Lunge und im Bauchraum untersucht (1, 8, 9).

Gemäß den iwCLL-Kriterien erfordert die gesicherte CLL-Diagnose das Erfüllen der folgenden Kriterien auf Basis der spezifischen Blutuntersuchungen (1):

- Es müssen über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten ≥ 5.000 B-Lymphozyten pro μl Blut vorliegen
- Durch eine durchflusszytometrische Immunphänotypisierung der B-Lymphozyten muss die Coexpression der Oberflächenmarker Cluster of Differentiation (CD)19, CD20 oder CD23 mit CD5 nachgewiesen werden

- Durch eine durchflusszytometrische Untersuchung muss die Klonalität der B-Lymphozyten durch die sogenannte Leichtkettenrestriktion nachgewiesen werden
- Im Blutausstrich sind kleine und morphologisch reif wirkende B-Lymphozyten übermäßig stark vertreten

Für die Differenzialdiagnose gegenüber anderen NHL müssen bestimmte Kriterien im Blutbild erfüllt sein. Die Abgrenzung zum Mantelzelllymphom erfolgt durch die Bestimmung der CD23-Oberflächenexpression auf den malignen B-Lymphozyten, welche in der CLL vorhanden und im Mantelzelllymphom abwesend ist, oder durch den Ausschluss der mantelzelllymphomtypischen Translokation zwischen Chromosom 11 und 14 (1, 5, 21). Die B-Zell-Prolymphozytenleukämie (B-PLL) ist durch einen Prolymphozytenanteil von $\geq 55\%$ (bis hin zu 90%) im peripheren Blut charakterisiert, während bei der CLL der Anteil unter 55% liegt (1, 22, 23). Die MBL gilt als eine Vorstufe der CLL, bei der sich Zellen des CLL-Phänotyps im Blut nachweisen lassen, allerdings unterhalb der Schwelle von 5.000 Zellen/ μl . Darüber hinaus treten bei der MBL im Gegensatz zur CLL keine Lymphadenopathien, Organomegalien und Zytopenien auf (9, 24).

Genetische Untersuchungen

Neben den körperlichen und labormedizinischen Untersuchungen werden in der klinischen Praxis und im Rahmen von klinischen Studien vor Einleitung der Therapie zusätzlich zytogenetische Untersuchungen durchgeführt. Dabei werden die Chromosomen der malignen B-Lymphozyten auf Aberrationen wie Inversion, Deletion, Translokation und Aneuploidie untersucht (1, 5). Für die Einschätzung der Erkrankung bezüglich der Prognose und Behandlungsstrategie spielt die Deletion einer Region auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 (Del17p) eine wichtige Rolle (1, 5, 25). In dieser Region liegt das Gen TP53, welches als Transkriptionsfaktor nach Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) die Expression von Genen, die an der Zellzykluskontrolle, Apoptose und DNS-Reparatur beteiligt sind, reguliert. Beim Vorliegen einer 17p-Deletion fehlt auch das TP53-Gen. Zusätzlich wird auch das TP53-Gen in den malignen B-Lymphozyten auf inaktivierende Mutationen untersucht, da eine monoallelische 17p-Deletion in den meisten Fällen mit einer TP53-Mutation auf dem zweiten Allel einhergeht (25). Einen weiteren wichtigen Stellenwert für die Therapiewahl und Prognose hat die Untersuchung des Mutationsstatus des IGHV-Gens (siehe Abschnitt Prognose) (1, 5).

Im Rahmen von klinischen Studien und im Versorgungsalltag werden zusätzlich die Untersuchung auf eine Deletion im langen Arm von Chromosom 11 (Del11q), auf eine Deletion im langen Arm von Chromosom 13 (Del13q) und auf eine Trisomie des Chromosoms 12 empfohlen (1).

Einteilung nach Stadien

Für die Einteilung in Schweregrade stehen zwei verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung. In Europa ist das dreistufige Binet-System (Binet A, Binet B, Binet C) geläufig (26), während in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) das Rai-System (Rai 0, Rai I, Rai II, Rai III, Rai IV) Anwendung findet (27). Beide Systeme teilen die CLL in die drei Risikokategorien gering, mittel und hoch ein (Tabelle 3-1). Die Einteilung in die unterschiedlichen Stadien in beiden Systemen erfolgt auf Basis der Anzahl der betroffenen lymphatischen Regionen und der Beeinträchtigung der Blutbildung (Anämie und Thrombozytopenie) im Knochenmark.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Binet und Rai

Risiko	Binet		Rai		Medianes OS
	Stadium	Kriterien	Stadium	Kriterien	
Gering	A	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ <3 Lymphknotenregionen	0	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$	11,5 Jahre ^a 11,5 Jahre ^b
Mittel	B	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ ≥ 3 Lymphknotenregionen	I	Lymphozytose und Lymphadenopathie	8,6 Jahre ^a 11 Jahre ^b
			II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie und/oder Lymphadenopathie	7,8 Jahre ^b
Hoch	C	Hämoglobin < 10 g/dl oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$	III	Lymphozytose und Hämoglobin < 11 g/dl mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie	7,0 Jahre ^a 5,3 Jahre ^b
			IV	Lymphozytose und Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie	7,0 Jahre ^b

a: medianes OS für Binet Klassifikation nach Wierda et al. 2007.
b: medianes OS für Rai Klassifikation nach Wierda et al. 2007.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (26-28).

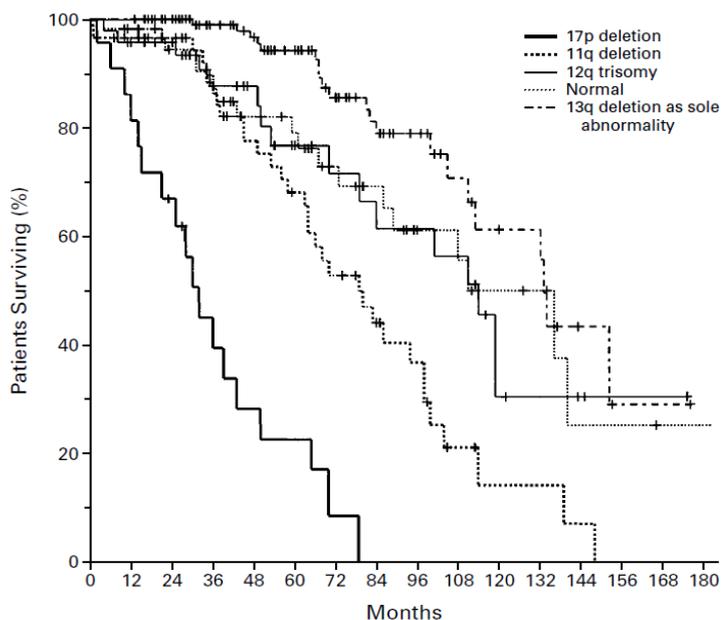
Prognose

Die Prognose ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Neben Patientencharakteristika (Alter, Komorbiditäten und Allgemeinzustand) spielen auch krankheitsbezogene Charakteristika (Krankheitsstadium, Zytogenetik und Immunschwäche) sowie die Auswirkungen der Therapie (inklusive Ansprechen, Nachweisbarkeit einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) und Toxizität) eine wichtige Rolle (9).

Die Analysen der prognostischen Auswirkungen bestimmter Patienten- und Krankheitscharakteristika erfolgen meist im kontrollierten Umfeld einer klinischen Studie, in deren Rahmen viele Untersuchungen durchgeführt werden, die in der klinischen Praxis jedoch noch nicht etabliert sind (z.B. der MRD-Status).

Während Patienten mit einem geringen Risiko (Binet A oder Rai 0) eine Lebenserwartung von >10 Jahren haben, ist die Lebenserwartung bei Patienten mit höheren Krankheitsstadien reduziert. Seit der Entwicklung der Klassifikationssysteme haben die verbesserte Gesundheitsversorgung und die optimierten CLL-Behandlungsoptionen jedoch zu einem längeren Gesamtüberleben von Patienten in den fortgeschrittenen Stadien geführt (Tabelle 3-1) (26-28).

Neben dem Krankheitsstadium sind bestimmte chromosomale Veränderungen wichtige prognostische Marker für das Gesamtüberleben und das Therapieansprechen. Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation gelten als Hochrisikopatienten, die eine ungünstigere Prognose aufweisen und zusätzlich schlechter auf klassische Chemotherapien ansprechen und daher in der Regel früher versterben (1, 5, 25). Insgesamt treten 17p-Deletionen in 3-10% der therapienaiven und 30-50% der rezidierten und/oder refraktären CLL-Patienten auf, während TP53-Mutationen in 8-15% der therapienaiven und 35-50% der rezidierten und/oder refraktären CLL-Patienten nachweisbar sind (25). Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) sind die 17p-Deletion und die TP53-Mutation neben einem unmutiertem IGHV-Status und dem komplexen Karyotyp die genetischen Marker mit der größten Relevanz für die Therapieentscheidung (5). Bei der Untersuchung des IGHV-Status wird die variable Region des B-Zellrezeptors auf Mutationen untersucht. Ein unmutierter IGHV-Status weist darauf hin, dass die Tumorzellen nicht auf keimzentrumserfahrene B-Lymphozyten zurückgehen und somit ein hohes Proliferationspotenzial besitzen (13). In der Regel haben Patienten mit unmutiertem IGHV-Status häufiger zusätzliche ungünstige Aberrationen (z.B. 17p-Deletion) und eine deutlich schlechtere Prognose (18). Ein weiterer ungünstiger prognostischer Faktor ist der komplexe Karyotyp, d.h. maligne B-Lymphozyten mit drei oder mehr zytogenetischen Veränderungen. Die mit ca. 50% am häufigsten auftretende genetische Aberration ist die 13q-Deletion, die im Gegensatz zu den anderen chromosomalen Veränderungen jedoch einen günstigen prognostischen Faktor für das Überleben des Patienten darstellt (29, 30). Abbildung 3-1 zeigt das Gesamtüberleben von CLL-Patienten in Abhängigkeit von ausgewählten chromosomalen Aberrationen.



No. AT RISK	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180
17p deletion	23	18	13	8	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11q deletion	56	53	47	43	33	27	20	15	10	4	2	2	1	0	0	0
12q trisomy	47	44	41	29	24	17	14	13	12	11	4	3	2	1	1	0
Normal	57	51	45	37	30	27	20	17	12	11	6	5	2	2	1	1
13q deletion as sole abnormality	117	117	106	91	80	63	45	36	24	16	12	11	3	1	1	0

Abbildung 3-1: Gesamtüberleben von CLL-Patienten in Abhängigkeit von ausgewählten chromosomalen Aberrationen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30).

Zusätzlich haben die Serummarker Thymidinkinase und β 2-Mikroglobulin, die meist nur in klinischen Studien und weniger im Versorgungsalltag erhoben werden, ebenfalls eine prognostische Aussagekraft. Hohe Serumkonzentrationen von β 2-Mikroglobulin und niedrige Serumkonzentrationen der Thymidinkinase sind ungünstige prognostische Faktoren (31, 32). Die Serumkonzentration von β 2-Mikroglobulin wird neben den Variablen TP53-Mutation, IGHV-Mutationsstatus, Krankheitsstadium und Alter in einem validierten, internationalen Prognose-Index für CLL-Patienten (CLL-IPI) berücksichtigt (Tabelle 3-2) (33).

Tabelle 3-2: Risikofaktoren gemäß des CLL-IPI

Variable	Kriterium	Risiko-Score
TP53-Status	Deletion oder Mutation	4
IGHV-Mutationsstatus	unmutiert	2
Serum- β 2-Mikroglobulin	>3,5 mg/l	2
Krankheitsstadium	Rai I-IV oder Binet B-C	1
Alter	>65 Jahre	1

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (33).

Der kumulierte Risiko-Score kann in Risiko-Gruppen unterteilt werden, die mit der 5-Jahresüberlebensrate der Patienten korrelieren (33):

- 0 bis 1 Punkt (geringes Risiko) = 90,7 bis 96,6%
- 2 bis 3 Punkte (mittleres Risiko) = 75,0 bis 92,0%
- 4 bis 6 Punkte (hohes Risiko) = 52,8 bis 68,5%
- 7 bis 10 Punkte (sehr hohes Risiko) = 18,6 bis 28,6%

Therapieempfehlungen für die Behandlung der CLL

Die CLL ist trotz der neuen Behandlungsmöglichkeiten mit Chemo-Immuntherapien und spezifischen Inhibitoren bis heute unheilbar. Der einzige kurative Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die aber im Versorgungsalltag wegen der hohen Risiken, wie beispielsweise der therapieassoziierten Mortalität, und der wirksamen Therapiealternativen nur sehr selten Anwendung findet (5). Da die CLL durch Rückfälle und eine stetige, wenn auch in der Regel langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet ist, sind die primären Therapieziele das Verhindern von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie der Erhalt der Lebensqualität. Bei körperlich belastbaren Patienten spielt auch die Verlängerung der Lebenszeit eine wichtige Rolle bei der Therapiewahl.

Gemäß den iwCLL-Kriterien muss eine CLL nur behandelt werden, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind. Die meisten Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch (Binet A oder Rai 0) und werden bis zur Krankheitsprogression zunächst nur regelmäßig überwacht („Watch and Wait“) (34). Sobald ein Patient eines der iwCLL-Kriterien für eine Behandlung erfüllt, wird die Therapie eingeleitet (1). Diese Kriterien sind:

- Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000 Zellen/ μ l)
- Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- Massive (≥ 10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von $\geq 50\%$ über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als sechs Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von zwei Wochen - gemessen über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten - ermittelt werden. Bei Patienten mit initial weniger als 30×10^9 Lymphozyten pro Liter Blut (<30.000 Zellen/ μ l) kann eine längerer Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Lymphozytenverdopplungszeit notwendig sein. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen, Steroidbehandlung), sollten ausgeschlossen werden
- Autoimmunkomplikationen (z.B. Autoimmunanämie und/oder -thrombozytopenie), die schlecht auf die Kortikosteroide ansprechen

- Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z.B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule)
- Krankheitsbezogene Symptome, zu denen folgende zählen:
 - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten sechs Monaten
 - Ausgeprägte Fatigue (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2 oder schlechter; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen)
 - Fieber über 100,5°F oder 38,0°C für zwei oder mehr Wochen ohne Anzeichen auf Infektionen
 - Nachtschweiß für einen Monat oder länger ohne Anzeichen auf Infektionen

Im Falle der Behandlungsbedürftigkeit werden für die Wahl der optimalen Therapie in internationalen und nationalen Leitlinien die folgenden Kriterien mit einbezogen (1, 5, 35):

- Therapiesituation (Erstlinie versus Rezidivtherapie)
- Genetische Faktoren (v.a. 17p-Deletion, TP53-Mutation, komplexer Karyotyp und IGHV-Mutationsstatus)
- Fitness und Komorbiditäten des Patienten (z.B. nach ECOG-PS oder CIRS-G)

Bei der CLL handelt es sich um ein Anwendungsgebiet mit aktuell dynamischer Entwicklung des medizinischen Wissens mit damit verbundenem Wandel in der Therapielandschaft. Vor dem Hintergrund des stetigen Wissenszuwachses sollte für die Beschreibung der geeigneten Therapieoptionen die neueste Evidenzlage berücksichtigt werden. Die im September 2020 aktualisierte DGHO-Leitlinie berücksichtigt insbesondere den vermehrten Einsatz von spezifischen Therapien, zu denen der BTK-Inhibitor Ibrutinib gehört (5). Die Bedeutung von Ibrutinib in der Erstlinie wurde darüber hinaus erst kürzlich durch die DGHO sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Venetoclax + Obinutuzumab betont (36, 37).

Therapieempfehlung für die Erstlinie

Sobald ein Patient gemäß den iwCLL-Kriterien als behandlungsbedürftig gilt, wird die optimale Therapie anhand von Allgemeinzustand und Komorbiditäten (z.B. CIRS-G und Nierenfunktion), zytogenetischen Faktoren (17p-Deletion, TP53-Mutation und IGHV-Mutationsstatus) und Alter ermittelt (Abbildung 3-2) (1).

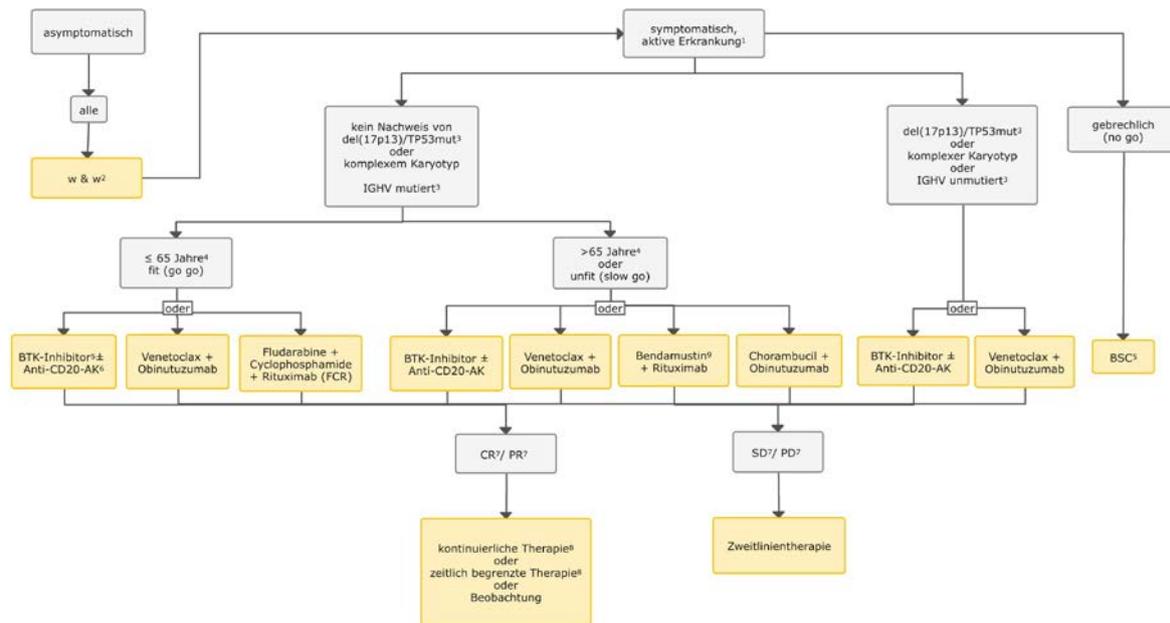


Abbildung 3-2: Therapieempfehlung gemäß DGHO-Leitlinie für die Erstlinientherapie.

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des iwCLL 2018.

² w & w – abwartendes Verhalten

³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2 Diagnostik (der DGHO-Leitlinie)

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

⁵ Therapie: BSC – Best Supportive Care; BTK-Inhibitor ± anti-CD20-Antikörper – Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib; mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab)

⁶ anti-CD20-Antikörper: die Zulassungsstudien wurden mit BTK-Inhibitoren als Monotherapie (Ibrutinib, Acalabrutinib) oder in Kombination mit den anti-CD20-Antikörpern Obinutuzumab (Ibrutinib, Acalabrutinib) bzw. Rituximab (Ibrutinib) durchgeführt

⁷ CR – vollständiges Ansprechen; PD – Krankheitsprogression; PR – partielles Ansprechen; SD – stabiler Erkrankungszustand: nach 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 bis zur Krankheitsprogression bei BTK-Inhibitoren; zeitlich begrenzte Therapie über zwölf Monate bei Venetoclax; Beobachtung bei Chemotherapie

⁹ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70 mg/m² (Tag 1 und 2) bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (slow go)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (5).

BTK-Inhibitoren werden gemäß DGHO-Leitlinie unabhängig vom Alter und genetischen Faktoren bei fitten und unfitten Patienten empfohlen, sodass diese bei allen unten genannten Patienten eine Behandlungsoption darstellen. Ausnahmen stellen gebrechliche Patienten dar und Patienten, die keine Dauertherapie wünschen oder die aufgrund von Blutungsneigung oder Herzerkrankungen nicht für eine Therapie mit BTK-Inhibitoren geeignet sind (5).

Die Anwendung von BTK-Inhibitoren bei Patienten <65 Jahre und mit gutem Allgemeinzustand (z.B. CIRS-G <6 und normale Nierenfunktion) kann in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper (z.B. Obinutuzumab) oder als Monotherapie erfolgen (5). Außerdem stellen die Chemo-Immuntherapie mit FCR oder die Kombinationstherapie aus Venetoclax +

Obinutuzumab gemäß DGHO-Leitlinie Alternativen für diese Patientenpopulation dar (5). Erst kürzlich wurde Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zugelassen. Eine BTK-Inhibitor-basierte Therapie wird besonders für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status empfohlen (5). Bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status kann die Therapie mit FCR jedoch eine langanhaltende Remission bewirken (38, 39). Obwohl die Relevanz des IGHV-Status bei der Therapieentscheidung derzeit noch nicht abschließend geklärt ist, wird ein unmutierter IGHV-Status von den meisten Leitlinien inzwischen als Hochrisikofaktor bewertet (5, 35, 40).

Ältere (>65 Jahre), fitte Patienten können neben BTK-Inhibitoren auch mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder einer Kombination aus Chlorambucil und Obinutuzumab behandelt werden. Beide Kombinationen weisen gegenüber FCR ein günstigeres Toxizitätsprofil vor (40, 41). Auch für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (z.B. CIRSG ≥ 6 und/oder mit eingeschränkter Nierenfunktion) stehen therapeutisch mehrere Optionen zur Verfügung, zu denen BTK-Inhibitoren sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper sowie Venetoclax + Obinutuzumab gehören (5).

Gebrechliche Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollen mit einer Best Supportive Care (BSC) behandelt werden. Sollte der schlechte Allgemeinzustand durch die Symptome der CLL bedingt sein, kann aber auch die Therapie mit antineoplastischen Medikamenten (Steroiden, Chlorambucil, Bendamustin, Ibrutinib oder anti-CD20-Antikörpern) angezeigt sein (5).

Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation gelten aufgrund ihres schlechteren Therapieansprechens und des kürzeren Gesamtüberlebens als Hochrisikopatienten (1, 5, 25). Für diese Patienten ist ebenfalls eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper oder Venetoclax + Obinutuzumab angezeigt. Bei Patienten, die für eine Therapie mit BTK-Inhibitoren nicht geeignet sind, kann auch eine Therapie mit dem Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib in Kombination mit Rituximab in Betracht gezogen werden (5, 42).

Die Therapie mit den selektiven Signalweg-Inhibitoren Ibrutinib und Idelalisib erfolgt auch beim Erreichen eines vollständigen oder partiellen Ansprechens kontinuierlich. Venetoclax wird in Kombination mit Obinutuzumab bis zu zwölf Monate in der Erstlinientherapie verabreicht, wobei der anti-CD20-Antikörper für maximal sechs Monate gegeben wird (42). Die Chemo-Immuntherapien sollten hingegen nur für eine bestimmte Zyklusanzahl (meist sechs Zyklen) verabreicht werden und der Patient wird anschließend nach Erreichen des vollständigen oder partiellen Ansprechens beobachtet. Bei einem Nichtansprechen auf die Therapie oder einer Krankheitsprogression muss in beiden Fällen gemäß den iwCLL-Kriterien eine Zweitlinien- bzw. Rezidivtherapie eingeleitet werden (5).

Insgesamt haben die selektiven Signalweg-Inhibitoren (insbesondere der BTK-Inhibitor Ibrutinib, aber auch der BCL-2-Inhibitor Venetoclax und der PI3K-Inhibitor Idelalisib) in den letzten Jahren eine wichtige Rolle in der Therapie der CLL eingenommen und scheinen der Chemo-Immuntherapie in bestimmten Populationen überlegen zu sein (1, 5, 43).

Therapieempfehlung für die Zweitlinien- bzw. Rezidivtherapie

Die Wahl der Zweitlinien- bzw. Rezidivtherapie hängt laut DGHO-Leitlinie von verschiedenen, patientenindividuellen Faktoren ab. Neben dem Alter und dem Allgemeinzustand (z.B. Komorbiditäten gemessen anhand des CIRS-G-Scores) spielen die klinischen Parameter Primärtherapie, Remissionsdauer und genetischer Status eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie sofern möglich eine Rezidivtherapie im Rahmen von klinischen Studien (5).

Bei Patienten mit BTK-Inhibitor-Vorbehandlung ist eine Folgetherapie mit Venetoclax und Rituximab aufgrund des Substanzklassenwechsels die Therapie der Wahl, unabhängig von den Risikofaktoren TP53-Mutation, 17p-Deletion oder komplexem Karyotyp. Patienten, die in der Erstlinie mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt wurden, steht für die Therapie einer Krankheitsprogression oder eines Frührezidivs (innerhalb von 2 bis 3 Jahren) die Behandlung mit Ibrutinib oder Venetoclax bzw. Idelalisib in Kombination mit Rituximab zur Verfügung. Für Patienten mit Spätrezidiv stellt Venetoclax + Rituximab eine präferierte Therapieoption dar (5).

Bei Patienten, die im Laufe ihrer Therapie sowohl unter Chemo-Immuntherapie als auch unter selektiven Inhibitoren refraktär geworden sind, sollte eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden, sofern es der Allgemeinzustand und die Spendersituation erlauben.

Gebrechlichen Patienten wird die Behandlung mit einer BSC empfohlen (5).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL. Da eine CLL in der Regel erst bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter auftritt, sind größtenteils ältere Patienten mit Komorbiditäten in der Zielpopulation vertreten. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen, die nach iwCLL-Kriterien therapiebedürftig geworden sind. Diese Patientenpopulation umfasst gemäß G-BA drei Teilpopulationen (Abschnitt 3.1):

1. Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt
2. Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt
3. Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

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.

Therapeutischer Bedarf behandlungsbedürftiger Patienten mit nicht vorbehandelter CLL

Die CLL ist durch eine stetige, langsame Krankheitsprogression charakterisiert (Abschnitt 3.2.1). Die primären Ziele der Therapie sind das Verhindern von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie der Erhalt der Lebensqualität.

Das mediane Erkrankungsalter in der CLL beträgt 73 Jahre (7). Ein Großteil der Patienten zeigt vor allem aufgrund des fortgeschrittenen Alters Komorbiditäten, die behandlungsbedürftig sind (10). Aufgrund des wenig progredienten Verlaufs der CLL werden Therapien oftmals über Jahre hinweg verabreicht, sodass eine hohe Adhärenz des Patienten ausschlaggebend für den langfristigen Therapieerfolg ist. Aus den genannten Gründen stellt die Verträglichkeit ein entscheidendes Kriterium zur Therapiewahl dar.

Zur Therapie der CLL stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, darunter Chemotherapien, Inhibitoren beteiligter Signalwege sowie spezifische Antikörper. Der Einsatz von Chemotherapeutika ist in der Regel mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Patienten, die mit Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid oder Fludarabin behandelt werden, leiden häufig unter Neutropenien, Infektionen sowie Durchfall und Erbrechen (44-47). Aber auch die Kombinationstherapie von Chlorambucil mit Obinutuzumab, welche laut Leitlinie für ältere und unfitte Patienten empfohlen wird, kann schwere infusionsbedingte Reaktionen, Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämien verursachen (5). Trotz Kombination eines Chemotherapeutikums mit einer Antikörpertherapie ereignet sich häufig bereits innerhalb der ersten fünf Jahre ein Rezidiv. Insbesondere für ältere oder unfitte Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind, besteht folglich ein therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapien, die eine lange rezidivfreie Zeit herbeiführen. Patienten mit Hochrisikoeigenschaften (z.B. beim Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) zeigen eine noch kürzere rezidivfreie Zeit (48). Für diese Patienten wird eine Chemo-Immuntherapie folglich nicht empfohlen. Stattdessen sollen diese Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Daher ist für Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation oder für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, eine Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib angeraten (49). BTK-Inhibitoren haben in den letzten Jahren eine große Bedeutung in der Therapie der CLL gewonnen und werden in entsprechendem Ausmaß in den Therapieempfehlungen der DGHO berücksichtigt (5). BTK-Inhibitoren greifen in den B-Zellrezeptor-Signalweg ein und hemmen die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen (50).

Ibrutinib wird gemäß DGHO-Leitlinie ebenfalls für CLL-Patienten, die Chemo-Immuntherapie-geeignet sind, empfohlen (5). Das Prinzip der medikamentösen BTK-Inhibition hat in bestimmten Subgruppen auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens geführt und führt über alle Subgruppen hinweg zu einer effektive Krankheitskontrolle (51-54). Ibrutinib wird zudem neben der Monotherapie ebenfalls als Kombinationstherapie mit anti-CD20-Antikörpern eingesetzt, scheint jedoch die antikörpervermittelte zelluläre Toxizität und die antikörpervermittelte Phagozytose von anti-CD20-Antikörpern nachteilig zu beeinflussen (51). Dies trifft nicht auf alle Vertreter der BTK-Inhibitoren zu (55).

Im Gegensatz zu Chemotherapien und anti-CD20-Antikörpern, die über eine Infusion verabreicht werden, ist die Anwendung von selektiven Inhibitoren, die oral eingenommen werden, für den Patienten einfach und kann zu Hause erfolgen. Zusätzliche Fahrten, damit verbundene Kosten sowie ein erheblicher zeitlicher Aufwand entstehen für den meist älteren Patienten somit nicht. Derzeit sind Ibrutinib (BTK-Inhibitor) und Venetoclax (BCL-2-Inhibitor) als orale Signalweginhibitoren in der Erstlinientherapie der CLL zugelassen (42, 50).

Für Ibrutinib gilt, dass insbesondere ältere Patienten oder Patienten mit kardiovaskulären Risiken bezüglich ihrer Eignung für diese Therapie untersucht werden müssen. Denn etwa ein Viertel der Patienten, die Ibrutinib als Erstlinientherapie erhalten, brechen diese nach etwa sieben Monaten (Median) ab (56, 57). Hauptgründe können dabei teils schwerwiegende Komplikationen wie Vorhofflimmern, Arthralgien, Hautausschlag, Infektionen, Pneumonien, Blutungen und Durchfälle sein (58). Das Risiko für Herzversagen und arterielle Thromboembolien bis hin zu Schlaganfällen tritt bei 5 bis 16% der Patienten auf, wobei die Inzidenz mit längerer Einnahme steigt (59-61). Die Behandlung des Vorhofflimmerns umfasst in der Regel Maßnahmen zur Herzrhythmuskontrolle sowie Schlaganfallprävention in Form von Antikoagulation (61). Da die Therapie mit Ibrutinib bereits eine erhöhte Blutungsneigung nach sich zieht, wird das Blutungsrisiko weiter gesteigert (61). Dies stellt ein großes Problem vor allem für das ältere und vulnerable Kollektiv dar, sodass bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren abgewogen werden sollte, ob der Einsatz von Ibrutinib als Dauertherapie gerechtfertigt ist (62). Für Patienten, die für eine Therapie mit FCR aufgrund des fortgeschrittenen Alters, des Allgemeinzustandes, Komorbiditäten oder anderer Risikofaktoren nicht geeignet sind und die zudem nicht mit Ibrutinib behandelt werden können, gibt es derzeit keine etablierte und lang wirksame Therapie, die eine adäquate Versorgung gewährleistet.

Idelalisib und Venetoclax sind zwei weitere Substanzen, die spezifisch in unterschiedliche Signalwege von B-Zellen eingreifen. Idelalisib, das als PI3K-Inhibitor die Proliferation von B-Zellen hemmt, ist für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder jene, für die keine andere Therapie geeignet ist, zugelassen (63). Die Einnahme von Idelalisib ist jedoch mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden, zu denen eine erhöhte Hepatotoxizität, schwere Durchfälle/Colitis, Neutropenien und Infektionen gehören (63). Zwischenergebnisse aus noch laufenden Studien zeigten darüber hinaus eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle (5). Venetoclax blockiert das anti-apoptotisch wirkende BCL-2-Protein und induziert damit eine Apoptose von B-Zellen (42). Auch unter Venetoclax können schwere

Nebenwirkungen auftreten, zu denen febrile Neutropenien, Pneumonien und ein initiales Tumorlysesyndrom gehören (5, 64). Das Risiko eines Tumorlysesyndroms besteht während der Behandlung mit Venetoclax fort und ist unter anderem von bestehenden Komorbiditäten abhängig (42).

Unabhängig von Komorbiditäten, Gesundheitszustand oder Alter sollten CLL-Patienten in der Erstlinie eine zielgerichtete und wirksame Therapie erhalten, um eine hohe Krankheits- und Symptomkontrolle zu erreichen. Darüber hinaus sollte die gewählte Therapie keinen negativen Einfluss auf Komorbiditäten haben und eine geringe Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen, um die Lebensqualität der Patienten nicht einzuschränken. Mit den verfügbaren Therapieoptionen kann der therapeutische Bedarf bei behandlungsbedürftigen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL daher bisher nicht vollständig gedeckt werden. Spezifische und wirksame Therapien, die einfach in der Anwendung sind und eine gute Verträglichkeit aufweisen, sind nötig, um diese Patienten optimal zu versorgen. Insbesondere Arzneimittel, die als Dauertherapie gegeben werden, müssen langanhaltend wirksam und gut verträglich sein, um eine hohe Therapietreue zu gewährleisten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs mithilfe von Acalabrutinib

Acalabrutinib ist ein selektiver, oral verabreichter BTK-Inhibitor der zweiten Generation, der zwei Mal täglich circa alle zwölf Stunden eingenommen werden soll. In der aktuellen DGHO-Leitlinie ist Acalabrutinib bereits vor europäischer Zulassung als gleichrangiger BTK-Inhibitor zu Ibrutinib inkludiert (5). Der Wirkstoff besitzt eine hohe Selektivität für die BTK, sodass Off-Target-Effekte minimiert werden (65-67). Andere strukturähnliche Kinasen wie beispielsweise der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) oder die Interleukin 2 induzierbare T-Zell-Kinase (Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase, ITK) werden nicht inhibiert. Die Inhibition des EGFR ist unter anderem mit dem Auftreten von Hautausschlag und Diarrhö assoziiert, während die Inhibition der ITK mit einer gestörten T-Zelldifferenzierung verbunden ist (65-67). Häufige unter Ibrutinib auftretende Nebenwirkungen, zu denen Hautausschläge, Arthralgien und Blutungen zählen, treten unter Acalabrutinib größtenteils mit niedrigem Schweregrad auf und sind gut therapierbar. Vorhofflimmern ist lediglich bei sehr wenigen Patienten zu beobachten (68).

Acalabrutinib kann patientenindividuell sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie mit Obinutuzumab angewandt werden. Es scheint dabei nicht mit den anti-Tumor- und immunvermittelnden Mechanismen von anti-CD20-Antikörpern zu interferieren, sodass davon ausgegangen werden kann, dass deren Wirkweise in einer Kombinationstherapie nicht beeinträchtigt wird (55, 69-71).

Insgesamt bietet Acalabrutinib ein therapeutisch relevantes Nutzen-Risiko-Profil und deckt als wirksamere und besser verträgliche Alternative den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf innerhalb der Erstlinientherapie der CLL. Dies ist insbesondere auf die folgenden Eigenschaften zurückzuführen:

- Eine anhaltende BTK-Inhibition kann mithilfe einer zweimal täglichen oralen Einnahme erreicht werden (65). Acalabrutinib zeichnet sich aufgrund einer nahezu vollständigen Inhibition der BTK unabhängig von Alter, Komorbiditäten und Hochrisikofaktoren (z.B. IGHV-Mutationsstatus, 17p-Deletion, TP53-Mutation) durch eine hohe Wirksamkeit aus und ist damit für ein breites Patientenkollektiv geeignet (65-68)
- Die Tumorlast und die damit verbundene Symptomatik der CLL kann mithilfe von Acalabrutinib spürbar und für einen deutlich längeren Zeitraum gelindert werden
- Acalabrutinib zeigt eine gute Verträglichkeit (65, 68, 72, 73)
- Patienten, die mit Acalabrutinib behandelt werden, profitieren von einer längeren rezidivfreien Zeit bei Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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.

In Deutschland wurde im Jahr 2016 bei 13.900 Menschen eine Leukämie diagnostiziert. Am häufigsten wurde bei diesen Patienten eine CLL festgestellt (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10 C91.1 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 C91.1, ICD-10 C91.1)). Insbesondere im Vergleich zu den akuten Leukämieformen ist die 5-Jahresüberlebensrate der CLL mit 81% bei weiblichen CLL-Patienten und 83% bei männlichen CLL-Patienten sehr hoch (4). Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI wertet jährlich die bundesweiten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland aus und stellt eine zuverlässige Quelle dar. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CLL wurde das ZfKD bereits als Datenquelle herangezogen (74-76).

Seit 2009 werden neuauftretende Krebserkrankungen in Deutschland flächendeckend erfasst und seit 2011 liefern alle Landeskrebsregister jährlich pseudonymisierte Daten in einheitlichem Format an das ZfKD (4). Da einige Daten verspätet geliefert werden oder unvollständig sind, werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz derzeit vom ZfKD mithilfe eines Modells geschätzt. Die Inzidenzen werden mithilfe eines gemischten Poisson-Regressionsmodells geschätzt, das die krebspezifische Mortalität, die Bevölkerungsgröße und das Diagnosejahr berücksichtigt und nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe stratifiziert ist. Abweichungen zwischen den Registern werden durch zufällige Effekte modelliert (77).

Die 5-Jahresprävalenz beschreibt die Anzahl an lebenden Personen zu einem bestimmten Stichtag, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu an Krebs erkrankt sind. Die Prävalenz wird mithilfe der Methode von Pisani, Bray und Parkin aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland sowie den nach Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) bestimmt (78, 79).

Für einen Großteil der Indikationen ist eine Bereitstellung von Daten über eine interaktive, öffentlich zugängliche Datenbankabfrage beim ZfKD möglich. Angaben für Patienten mit CLL können derzeit jedoch nicht über diese Datenbank abgefragt werden. Im Folgenden werden daher Daten zur Prävalenz und Inzidenz bei CLL-Patienten (ICD-10 C91.1) des ZfKD, die im Rahmen einer individuellen Anfrage vom RKI bereitgestellt wurden, gezeigt (6). Da die Meldung inzidenter Fälle teilweise zeitverzögert erfolgt, wird die Anzahl inzidenter und prävalenter Patienten für das Jahr 2016 vom RKI basierend auf den gemeldeten Daten geschätzt. Die dargestellten Zahlen sind dementsprechend mit Unsicherheiten behaftet.

Sofern mit Daten weitergerechnet wurde, erfolgte dies mit ungerundeten Zahlen in Excel. Die Anzahl der Patienten, die im Folgenden dargestellt wird, wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Inzidenz der CLL in Deutschland

Die Inzidenz wurde vom RKI anhand der Anteile an übermittelten CLL-Fällen (ICD-10 C91.1) an allen übermittelten Fällen mit lymphatischen Leukämien (ICD-10 C91) berechnet. Dieser Anteil wurde mit der Anzahl der geschätzten Fälle an lymphatischen Leukämien in den unten aufgeführten Altersgruppen (Tabelle 3-3) multipliziert:

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl CLL-Patienten, übermittelt}}{\text{Anzahl Patienten mit lym. Leuk., übermittelt}} \times \text{Anzahl Patienten mit lym. Leuk., geschätzt}^1$$

¹ geschätzt mittels eines gemischten Poisson-Regressionsmodells, stratifiziert nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Daten zur Inzidenz (ICD-10 C91.1) wurden vom RKI aufgeschlüsselt in unterschiedliche Altersgruppen sowie nach Geschlecht für die Jahre 2011 bis 2016 bereitgestellt (6).

Tabelle 3-3: Altersspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

Altersgruppe in Jahren	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	Gesamt
Inzidenz C91.1	3	4	25	162	632	1.128	1.691	1.449	5.094
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).									

An einer CLL erkranken vornehmlich ältere Patienten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre (7). Von den insgesamt 5.094 inzidenten Patienten im Jahr 2016 entspricht dies einem Anteil von 83,78% Patienten, die älter als 60 Jahre sind (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
Inzidenz C91.1	2.084 (40,91)	3.010 (59,09)	5.094
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).			

Neben den altersspezifischen Unterschieden lassen sich ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede beobachten. Insgesamt erkranken Männer häufiger an einer CLL als Frauen. Im Jahr 2016 waren 59,09% der Neuerkrankten Männer (Tabelle 3-4).

5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland

Für die 5-Jahresprävalenz wurde zunächst der Anteil der ausgezählten prävalenten CLL-Fälle (ICD-10 C91.1) an allen Leukämien (ICD-10 C91-C95) Ende 2016 berechnet. Dieser Anteil wurde mit den geschätzten Prävalenzen für Leukämien insgesamt (ICD-10 C91-95) multipliziert:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl CLL-Patienten, übermittelt}}{\text{Anzahl Patienten mit Leukämie, übermittelt}} \times \text{Anzahl Patienten mit Leukämie, geschätzt}^1$$

¹ geschätzt mittels eines gemischten Poisson-Regressionsmodells, stratifiziert nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Daten des ZfKD zur Prävalenz der CLL (ICD-10 C91.1) in Deutschland wurden vom RKI als 5-Jahresprävalenz aufgeschlüsselt in unterschiedliche Altersgruppen sowie nach Geschlecht für das Jahr 2016 bereitgestellt.

Tabelle 3-5: Altersspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

Altersgruppe in Jahren	0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahresprävalenz C91.1	322	1.733	4.224	7.194	10.610	24.083
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).						

Die altersspezifische 5-Jahresprävalenz zeigt, dass lediglich 1,34% der CLL-Patienten in der Altersgruppe der 0 bis 44-Jährigen zu finden sind. Ein Großteil (73,93%) der prävalenten CLL-Patienten im Jahr 2016 war 65 Jahre oder älter. Insgesamt wurde für den Stichtag 31.12.2016 eine 5-Jahresprävalenz von 24.083 Patienten geschätzt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
5-Jahresprävalenz C91.1	9.960 (41,36)	14.123 (58,64)	24.083
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).			

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede ist die Mehrheit der prävalenten CLL-Patienten männlich (58,64%) (Tabelle 3-6).

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 die Angabe von Quellen.

Die familiäre Prädisposition, das Alter sowie die Exposition mit karzinogenen Stoffen werden als Risikofaktoren der CLL diskutiert (1, 5, 14-16). An einer CLL erkranken vor allem ältere Patienten (>60 Jahre), die entsprechend den größten Anteil der in Deutschland lebenden CLL-Patienten darstellen (Tabelle 3-3, Tabelle 3-5). Der demografische Wandel besitzt dementsprechend einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von CLL-Patienten. Unter Berücksichtigung der steigenden Zahl älterer Menschen wird im Folgenden die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland für die nächsten fünf Jahre berechnet.

Die Entwicklung der Altersstruktur in Deutschland wurde mithilfe von prognostischen Daten zum Bevölkerungsstand für die Jahre 2019 bis 2025 betrachtet. Diese Daten lassen sich über die Datenbank des Destatis abrufen (80). Es erfolgten Abfragen aufgeschlüsselt nach Lebensjahren (0 bis >100 Jahre) unter der Annahme einer geringen Steigerung der Lebenserwartung (BEV-Variante 08) sowie einer starken Steigerung der Lebenserwartung (BEV-Variante 09). Aus diesen Daten wurde jeweils der Anteil von Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung ermittelt, um Aussagen zur Entwicklung der Altersstruktur treffen zu können.

Tabelle 3-7: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2025

Jahr	31.12.2019	31.12.2020	31.12.2021	31.12.2022	31.12.2023	31.12.2024	31.12.2025
BEV-VARIANTE-08 Geringe Steigung der Lebenserwartung (G2L1W2)							
insgesamt	83.201.000	83.356.000	83.476.000	83.559.000	83.605.000	83.612.000	83.582.000
<60 Jahre	59.462.000	59.242.000	58.962.000	58.639.000	58.247.000	57.817.000	57.387.000
≥60 Jahre	23.739.000	24.110.000	24.513.000	24.917.000	25.355.000	25.793.000	26.195.000
Anteil ≥60 Jahre	28,53%	28,92%	29,37%	29,82%	30,33%	30,85%	31,34%
jährl. Stei- gerung ^a	0,47%						
BEV-VARIANTE-09 Starke Steigung der Lebenserwartung (G2L3W2)							
insgesamt	83.206.000	83.373.000	83.513.000	83.623.000	83.702.000	83.750.000	83.764.000
<60 Jahre	59.463.000	59.243.000	58.968.000	58.643.000	58.253.000	57.834.000	57.401.000
≥60 Jahre	23.742.000	24.130.000	24.547.000	24.977.000	25.449.000	25.917.000	26.357.000
Anteil ≥60 Jahre	28,53%	28,94%	29,39%	29,87%	30,40%	30,95%	31,47%
jährl. Stei- gerung ^a	0,49%						
a: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Patienten ≥60 Jahre an der Gesamtbevölkerung wurde mittels linearer Regression ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (80, 81).							

Mithilfe einer linearen Regression wurde die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung für die beiden Annahmen zur demografischen Entwicklung (BEV-Variante-08 sowie BEV-Variante-09) in den Jahren 2019 bis 2025 ermittelt (Tabelle 3-7). Aus den Berechnungen ergab sich eine untere und obere Grenze für die Altersentwicklung:

Untere Grenze der jährlichen prozentualen Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (BEV-Variante-08): 0,47%

Obere Grenze der jährlichen prozentualen Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (BEV-Variante-09): 0,49%

$$\text{Mittlere jährliche prozentuale Steigerung} = \frac{(0,47\% + 0,49\%)}{2} = 0,48\%$$

Im Folgenden wurde der Mittelwert der unteren und oberen Grenze der jährlichen prozentualen Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung herangezogen, um Aussagen zur Prognose der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz treffen zu können. Diese Herangehensweise ist mit Unsicherheiten verbunden, da nicht ausgeschlossen

werden kann, dass andere Faktoren (z.B. Risikofaktoren, Entwicklung wirksamerer Arzneimittel) einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz haben werden.

Um die Unsicherheit, die mit dem prognostizierten Wert einhergeht, zu berücksichtigen, wurde zudem das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses gibt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95% an:

$$\text{Untere Grenze } p_u = \text{BETAINV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

$$\text{Untere Grenze } p_o = \text{BETAINV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

Mit n = Analysestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung (82): 83.166.711), k = Studienwert, $\alpha = 0,05$.

Zur Berechnung der Inzidenz sowie 5-Jahresprävalenz wurde die mittlere jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (0,48%) sowie das Clopper-Pearson-Intervall herangezogen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 5-Jahreprävalenz in den Jahren 2016 bis 2025

Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz
2016	5.094 ^a	24.083 ^a
2017	4.979-5.261	23.895-24.505
2018	5.003-5.286	24.010-24.622
2019	5.028-5.311	24.126-24.740
2020	5.052-5.336	24.243-24.858
2021	5.077-5.361	24.360-24.976
2022	5.102-5.386	24.477-25.095
2023	5.126-5.412	24.596-25.215
2024	5.151-5.437	24.714-25.335
2025	5.176-5.463	24.834-25.456

a: Anzahl an Patienten gemäß bereitgestellten Daten des ZfKD.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: (6, 81).

Für das Jahr 2020 ergeben sich näherungsweise 5.052 bis 5.336 Neuerkrankungen. Insgesamt ist ein Anstieg der Anzahl inzidenter CLL-Patienten auf 5.176 bis 5.463 Neuerkrankungen im Jahr 2025 zu erwarten.

Die Anzahl prävalenter CLL-Patienten im Jahr 2020 wird auf 24.243 bis 24.858 Patienten geschätzt. Bis zum Jahr 2025 ist ein leichter Anstieg auf 24.834 bis 25.456 prävalenter Patienten zu erwarten.

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) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Therapiebedürftige erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	3.642	3.199
Therapiebedürftige erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	1.951	1.713
Therapiebedürftige erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	807	708
Therapiebedürftige erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	886	778
<p>a: Anzahl der Patienten in GKV und PKV (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,51%) und unter der Annahme, dass sich der Anteil der Patienten in den Teilpopulationen zwischen GKV und PKV nicht unterscheidet. Die Berechnung des GKV-Anteils in Höhe von 87,51% erfolgte unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 83.166.711 Personen sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter von 73.053.000 Personen (82, 83). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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 vorliegende Anwendungsgebiet umfasst therapiebedürftige Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Für diese Patientenpopulation hat der G-BA bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bestimmt. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib +Obinutuzumab zieht der G-BA die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen heran und bestätigt diese im aktuellsten Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax + Obinutuzumab (49, 75, 84, 85). Die Zielpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wird vom G-BA in drei Teilpopulationen unterteilt:

- Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (FCR-geeignet)
- Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (FCR-ungeeignet)
- Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet)

Insgesamt wird die Anzahl an Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit 3.184 Patienten angegeben (85). Wobei davon gemäß Nutzenbewertung 58,57% der Teilpopulation 1 (FCR-geeignet), 26,22% der Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet) und 15,23% der Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet) zugeordnet werden. Die Anteilswerte, die in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren für die drei Teilpopulationen angegeben werden, sind gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA jedoch lediglich als Annäherung zu verstehen. Für die Teilpopulation 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen, sodass die Teilpopulationen 2 und 3 insgesamt eher unterschätzt sind (49, 84, 85).

Um die jeweiligen Anteilswerte mit höherer Sicherheit bestimmen zu können, wurde zusätzlich zu den vorliegenden Zahlen eine Datenbankanalyse auf Grundlage der Oncology Dynamics-Studie durch den Dienstleister IQVIA durchgeführt. Daten der Oncology Dynamics-Studie werden quartalsweise in Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, UK sowie in Brasilien, China, Japan, Südkorea, Saudi-Arabien, Mexiko und Rumänien erhoben. Die Oncology Dynamics-Studie basiert auf einem Ärztepanel, über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten erhoben werden. Die Parameter werden über einen webbasierten Fragebogen erhoben und anschließend mittels automatisierter Qualitätskontrollen überprüft. Zu dieser automatisierten Qualitätsprüfung zählen Aspekte wie die Panelabdeckung, klinisch relevante Untersuchungen, Prüfung auf Vollständigkeit, Dateneingabekontrollen, Panelstabilität, Fragebogen- sowie Dosierungs-

prüfungen. Weiterhin werden die Oncology Dynamics-Studiendaten durch ein erfahrenes Expertenteam validiert und weiterverarbeitet.

Es können unter anderem demografische Details (Alter, Geschlecht, Diagnose, etc.), Krankheitsverläufe (Progression, Rezidiv) sowie Diagnoseergebnisse (z.B. Mutationen) abgerufen werden (86). Insgesamt kann somit der Versorgungsalltag mithilfe der Oncology Dynamics-Studie approximiert werden. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert, um die Zielpopulation der nicht vorbehandelten CLL-Patienten zu bestimmen:

Einschlusskriterien

- Deutschland
- Dokumentationszeitraum: 01.04.2019 bis 31.03.2020
- CLL-Patienten (ICD-10 C91.1), die eine Erstlinientherapie erhalten
- Medikamentöse Tumortherapie zum Dokumentationszeitpunkt, welche nicht im Rahmen einer klinischen Studie stattfand
- GKV-versichert

Ausschlusskriterien

- Sofern der Versicherungsstatus des Patienten als privat versichert oder nicht bekannt dokumentiert wurde, wurde dieser von der Analyse ausgeschlossen
- Patienten, bei denen die aktuelle dokumentierte Tumortherapie Teil einer klinischen Studie war, wurden ebenfalls ausgeschlossen

Anhand der dokumentierten Patientenfälle in der Oncology Dynamics-Studie wurden Hochrechnungen auf die deutsche Gesamtpopulation erstellt. Die Projektionsmethode ist ein Bottom-Up Ansatz, dessen Basis die Anzahl der Ärzte, die an der Studie teilnehmen, ist. Patienten eines Arztes einer bestimmten Facharztgruppe werden länderspezifisch auf die Gesamtheit der Tumorphilpopulation (behandelte Prävalenz) projiziert. Zudem werden zwei zusätzliche Faktoren der Panelärzte erfasst, da nicht jeder Patient des berichtenden Arztes in der Oncology Dynamics-Studie dokumentiert wird:

1. Der gesamte Workload des Arztes in Bezug auf die behandelten Patienten pro Krebsart
2. Die Anzahl der berichteten Patienten je Krebsart

Auf diese Weise wird ein Faktor berechnet, welcher bei der Projektion berücksichtigt wird. Die Hochrechnung ergab, dass es in Deutschland im Zeitraum April 2019 bis März 2020 8.797 medikamentös behandelte CLL-Patienten gab (relativer Fehler: +/-16,4%; 795 dokumentierte Patienten). Hiervon waren 6.355 Patienten GKV-versichert und nicht Teil einer klinischen Studie (relativer Fehler: +/-19%; 575 dokumentierte Patienten). Diese GKV-Patientenpopulation bildete die Basis für die Bestimmung der Patientenzahlen der einzelnen Teilpopulationen. Nach der Hochrechnung wurden 1.604 Patienten der Teilpopulation 1 (FCR-geeignet), 597 Patienten der Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet) und 1.104 Patienten der Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-unge-

eignet) zugeordnet. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 48,53% FCR-geeigneten Patienten, 18,06% FCR-ungeeigneten Patienten und 33,40% Patienten, die eine 17p-Deletion/TP53-Mutation aufwiesen und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet waren an den hochgerechnet insgesamt 3.305 Patienten, die einer Subpopulation zuordbar waren (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Zuordnung der Gesamtpopulation in die drei Teilpopulationen mithilfe von Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag

Bezeichnung der Teilpopulation	Zuordnungskriterien	Anteil an Patienten an der Gesamtpopulation (%)
FCR-geeignet	Patienten, die keines der Kriterien der Teilpopulation 2 oder 3 erfüllten	48,53
FCR-ungeeignet	keine 17p-Deletion und/ oder TP53-Mutation Zusätzlich sollte mindestens eines der folgenden Charakteristika ^a zutreffen: 1. Kreatinin <70 ml/min 2. Autoimmunzytopenie 3. ≥65 Jahre und ECOG-PS ≥2 4. ≥65 Jahre und CIRS-G >6 5. ≥65 Jahre und Anämie (<10 g/dl)/ Thrombozytopenie (<100.000/μl) 6. ECOG-PS ≥2 und CIRS-G >6 7. ECOG-PS ≥2 und Anämie/ Thrombozytopenie 8. CIRS-G >6 und Anämie/ Thrombozytopenie	18,06
17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet	Hochrisikopatienten, mit einer 17p-Deletion und/ oder TP53-Mutation, oder die aus anderen Gründen ungeeignet sind	33,40
<p>a: Da nicht alle oben genannten Parameter in Oncology Dynamics erhoben werden, wurden einige Charakteristika wie folgt approximiert: Kreatinin <70 ml/min wurde mit einer bestehenden Niereninsuffizienz gleichgesetzt, Autoimmunzytopenie mit einer Autoimmunbegleiterkrankung. Auf Grund der Dokumentation von Altersspannen kann das Alter nur ≤65 Jahre und ≥66 Jahre eingeteilt werden. CIRS-G, Anämie und andere unspezifische Gründe, die für eine Nichteignung für eine FCR Therapie sprechen, werden nicht erhoben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (86).</p>		

Der Vergleich der Anteile aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib + Obinutuzumab und der Oncology Dynamics-Studie zeigt, dass die Anteile der Teilpopulationen voneinander abweichen (Tabelle 3-11). Die Daten der Oncology Dynamics-Studie basieren ausschließlich auf Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag und sind aktuell. Die ermittelten Anteile der Oncology Dynamics-Studie wurden im Folgenden zusätzlich zu den Angaben aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen, um die Unsicherheit, die vom G-BA angemerkt wurde, zu adressieren (Tabelle 3-11).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Im nachfolgenden Schritt werden die aus der Oncology Dynamics-Studie ermittelten Anteile sowie die Anteile vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren auf die beschriebenen Zahlen zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet angewendet. Als Ausgangswert für die Grundgesamtheit im Jahr 2019 werden alle nicht vorbehandelten CLL-Patienten herangezogen, für die entsprechend der vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren eine Anzahl von 3.184 Patienten angenommen wird (Tabelle 3-11). Um die Grundgesamtheit aus dem Jahr 2019 für das Jahr 2020 zu approximieren, wurde die in Abschnitt 3.2.3 angenommene mittlere jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (0,48%) berücksichtigt:

Anzahl an GKV-Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in 2020:

(Grundgesamtheit in 2019 x mittlere jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung) + Grundgesamtheit in 2019

$$(3.184 \times 0,48\%) + 3.184 = \mathbf{3.199}$$

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

Bezeichnung der Teilpopulation	FCR-geeignet	FCR-ungeeignet	17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet
Anzahl an GKV-Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in 2020	3.199		
Anteil an Patienten an der Gesamtpopulation gemäß Oncology Dynamics-Studie (%)	48,53	18,06	33,40
Anteil an Patienten an der Gesamtpopulation gemäß vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren (%)	58,57	26,22	15,23
Mittlerer Anteil an Patienten an der Gesamtpopulation ^a (%)	53,55	22,14	24,32
Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation	1.713	708	778
a: Der mittlere Anteil an Patienten an der Gesamtpopulation wurde errechnet auf Grundlage des Anteils an Patienten an der Gesamtpopulation gemäß der Oncology Dynamics-Studie sowie des Anteils an Patienten an der Gesamtpopulation gemäß vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (49, 75, 84-86).			

Der Anteil an Patienten in den einzelnen Teilpopulationen wurde gemittelt aus den Anteilen der Patienten in den einzelnen Teilpopulationen gemäß Oncology Dynamics-Studie sowie den vom G-BA bisher festgestellten Anteilen aus den aktuellsten Nutzenbewertungsverfahren (49, 75, 84-86). Die mittleren Anteilswerte wurden herangezogen, um die Anzahl an GKV-Patienten in der Gesamtpopulation (3.199 nicht vorbehandelte CLL-Patienten in der GKV), bestimmen zu können. Insgesamt ergeben sich folgende Zahlen:

- 1.713 GKV-Patienten, die für Therapie mit FCR geeignet sind,
- 708 GKV-Patienten, die für eine Therapie mit FCR ungeeignet sind sowie
- 778 GKV-Patienten, die eine 17p-Deletion/TP53-Mutation aufweisen und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind (Tabelle 3-11).

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
Acalabrutinib	Acalabrutinib ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Teilpopulation 1: Kein Zusatznutzen	1.713
		Teilpopulation 2: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	708
		Teilpopulation 3: Kein Zusatznutzen	778
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 Acalabrutinib zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ergab sich für die Teilpopulation 2 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Teilpopulation 2.

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.

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgt auf Grundlage aktueller Leitlinien sowie Fachpublikationen, die in einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche (Stand: 02.11.2020) identifiziert wurden.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten auf Grundlage von ZfKD-Daten sowie des Statistischen Bundesamtes (6, 80). Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte anhand von Daten vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren sowie einer Sekundärdatenanalyse der Oncology Dynamics-Studie durch IQVIA (49, 75, 84-86).

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. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. American journal of hematology. 2019;94(11):1266-87.
2. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Cancer. 2010;10(1):37-50.
3. Herishanu Y, Katz BZ, Lipsky A, Wiestner A. Biology of chronic lymphocytic leukemia in different microenvironments: clinical and therapeutic implications. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(2):173-206.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Daten zur 5-Jahresprävalenz und Inzidenz bei Patienten mit CLL (ICD-10 C91.1). 2020.
7. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
8. Hus I, Rolinski J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Contemp Oncol (Pozn). 2015;19(5):361-7.
9. 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(5):541-64.
10. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2008;49(1):49-56.
11. Kaisaeng N, Harpe SE, Carroll NV. Out-of-pocket costs and oral cancer medication discontinuation in the elderly. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2014;20(7):669-75.
12. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221-9.
13. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Invest. 2012;122(10):3432-8.
14. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. Blood. 2015;126(20):2265-73.
15. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2009;94(5):647-53.

16. Law PJ, Berndt SI, Speedy HE, Camp NJ, Sava GP, Skibola CF, et al. Genome-wide association analysis implicates dysregulation of immunity genes in chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Commun.* 2017;8:14175.
17. Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, Stefanovski MR, Goettl VM, Smucker KA, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2014;123(8):1207-13.
18. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet.* 2013;206(3):49-62.
19. Delgado J, Doubek M, Baumann T, Kotaskova J, Molica S, Mozas P, et al. Chronic lymphocytic leukemia: A prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPI. *American journal of hematology.* 2017;92(4):375-80.
20. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2017;2017(1):329-37.
21. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Harris NL. Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue: IARC Press; 2001.* p. 127-30.
22. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews Disease primers.* 2017;3:16096.
23. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood.* 2012;120(3):538-51.
24. Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2014;99(6):965-72.
25. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(2):289-301.
26. 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(1):198-206.
27. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-34.
28. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109(11):4679-85.
29. Caporaso N, Goldin L, Plass C, Calin G, Marti G, Bauer S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia genetics overview. *Br J Haematol.* 2007;139(5):630-4.
30. 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(26):1910-6.
31. 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(10):1705-12.
32. Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016;43(2):233-40.

33. The international CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779-90.
34. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoehstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;135(21):1859-69.
35. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2020.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Venetoclax - veröffentlicht am 15. Juli 2020; Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533; IQWiG Bericht Nr. 946. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/venetoclax/venetoclax-cll-dgho-stellungnahme-20200805.pdf>.
37. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Venetoclax - Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Venetoclax/Venetoclax-KO.pdf>.
38. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123(21):3247-54.
39. 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.
40. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) - Kurzversion. 2018.
41. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(26):3209-16.
42. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax) [Stand: April 2020]. 2020.
43. Devereux S, Cuthill K. Chronic lymphocytic leukaemia. *Medicine.* 2017;45(5):292-6.
44. TEVA GmbH. Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat) [Stand: Mai 2016]. 2016.
45. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil) [Stand: Februar 2019]. 2019.

46. onkovis GmbH. Fachinformation Bendamustin onkovis 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: Januar 2018]. 2018.
47. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
48. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(12):1495-507.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
50. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: September 2020]. 2020.
51. Da Roit F, Engelberts PJ, Taylor RP, Breij EC, Gritti G, Rambaldi A, et al. Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. *Haematologica*. 2015;100(1):77-86.
52. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American journal of hematology*. 2019;94(12):1353-63.
53. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
54. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
55. Golay J, Ubiali G, Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica*. 2017;102(10):e400-e3.
56. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
57. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):32-42.
58. Mato AR, Roeker LE, Allan JN, Pagel JM, Brander DM, Hill BT, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *American journal of hematology*. 2018;93(11):1394-401.
59. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805.
60. Thompson PA, Levy V, Tam CS, Al Nawakil C, Goudot FX, Quinquenel A, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol*. 2016;175(3):462-6.

61. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood advances*. 2017;1(20):1739-48.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Ibrutinib (D-488). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-490/2020-01-06_Wortprotokoll_Ibrutinib_D-488.pdf.
63. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Idelalisib) [Stand: November 2019]. 2019.
64. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):93-.
65. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):323-32.
66. Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, et al. Acabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017;363(2):240-52.
67. Herman SEM, Monraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;23(11):2831-41.
68. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
69. VanDerMeid KR, Elliott MR, Baran AM, Barr PM, Chu CC, Zent CS. Cellular Cytotoxicity of Next-Generation CD20 Monoclonal Antibodies. *Cancer immunology research*. 2018;6(10):1150-60.
70. Rajasekaran N, Sadaram M, Hebb J, Sagiv-Barfi I, Ambulkar S, Rajapaksa A, et al. Three BTK-Specific Inhibitors, in Contrast to Ibrutinib, Do Not Antagonize Rituximab-Dependent NK-Cell Mediated Cytotoxicity. *Blood*. 2014;124(21):3118-.
71. Rogers A, Woyach JA. BTK inhibitors and anti-CD20 monoclonal antibodies for treatment-naïve elderly patients with CLL. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720912990-.
72. Byrd J, Woyach J, Furman R, Martin P, O'Brien S, Brown J, et al. Acabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Mature results from phase 2 study demonstrating durable remission and long-term tolerability [Abstract S163, Präsentation EHA25]. 2020.
73. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020:JCO1903355.

74. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 3 A. Venetoclax (Venclyxto®). Kombinationstherapie mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. 2018. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2767/2018-11-22_Modul3A_Venetoclax.pdf.
75. Janssen-Cilag GmbH. Modul 3A. Ibrutinib (IMBRUVICA®). IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). . 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3217/2019-08-30_Modul3A_Ibrutinib.pdf.
76. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 3 A. Venetoclax (Venclyxto®). Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3692/2020-04-03_Modul3A_Venetoclax.pdf.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Inzidenzschätzung [Stand: 17.12.2019]. 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html.
78. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. International Journal of Cancer. 2002;97(1):72-81.
79. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Prävalenzschätzung [Stand: 17.12.2019]. 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschätzung/praevalenzschätzung_node.html.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis). Destatis - Statistisches Bundesamt. Genesis-Online. 2020. Aufgerufen am: 09.11.2020. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002>.
81. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Inzidenz und 5-Jahresprävalenz bei CLL-Patienten. 2020.
82. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand [Stand: 19.06.2020]. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>.
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2020. Aufgerufen am: 09.11.2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.

85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf.
86. IQVIA. Oncology Dynamics CLL ad hoc Studie Methoden- und Ergebnisbeschreibung für das Nutzendossier. AstraZeneca Deutschland. 15. Juli 2020 IQVIA Projekt: 2640107 Version 2.0. 2020.

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 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. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib Monotherapie				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bzw. Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^a	Kontinuierlich 2x täglich	365 Tage	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1				
FCR				
Fludarabin (Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3
Rituximab (Truxima®)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6 Zyklen	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Teilpopulation 2^b				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (Bendamustin Accord)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 2	6 Zyklen	2
Rituximab (Truxima [®])		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6 Zyklen	1
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 15	6 Zyklen	2
Rituximab (Truxima [®])		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6 Zyklen	1
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 15	6 Zyklen	2
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6 Zyklen	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2-6:</u> 1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p- Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuno- therapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Kontinuierlich 1x täglich	365 Tage	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen handelt es sich um die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten). Die Angaben dieser Tabelle unterscheiden sich nicht für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>b: Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Die folgenden Angaben sind für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation 2: FCR-ungeeignete Patienten) identisch.

Zu bewertendes Arzneimittel

Acalabrutinib Monotherapie

Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

Die Kombinationstherapie FCR erfolgt für sechs Zyklen à 28 Tagen nach folgendem Schema: Fludarabin wird in Zyklus 1 bis 6 jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 verabreicht (2). Auch Cyclophosphamid wird an den Zyklustagen 1, 2 und 3 verabreicht (3). Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) gegeben. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe von Rituximab jeweils an Tag 1 (4, 5).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab erfolgt über sechs Zyklen à 28 Tage. Die Gabe von Bendamustin erfolgt dabei jeweils an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus (6). Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) mit einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) gegeben. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe von 500 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 (5).

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie von Chlorambucil und Rituximab wird ebenfalls über sechs Zyklen mit jeweils 28 Tagen durchgeführt. Wie in den anderen Kombinationstherapien wird Rituximab im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) und ab dem zweiten Zyklus jeweils an Tag 1 verabreicht (5). Chlorambucil wird in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 gegeben (7, 8).

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab wird in sechs 28-Tage-Zyklen gegeben. Die Gabe von Chlorambucil erfolgt in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 (7). Obinutuzumab wird im ersten Zyklus an Tag 1 und 2 verabreicht sowie an Tag 8 und 15. In den Zyklen zwei bis sechs erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an Tag 1 (9).

Ibrutinib

Ibrutinib wird in der Monotherapie kontinuierlich als Tablette gegeben. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit (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.

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			
Acalabrutinib Monotherapie			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bzw. Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^a	Kontinuierlich 2x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Teilpopulation 1			
FCR			
Fludarabin (Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1, 2 und 3	18
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1, 2 und 3	18
Rituximab (Truxima®)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6
Teilpopulation 2^b			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin (Bendamustin Accord)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 2	12
Rituximab (Truxima®)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 15	12
Rituximab (Truxima®)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 15	12
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	9
Teilpopulation 3			
Ibrutinib			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53- Mutation oder für die eine Chemo-Immuno- therapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Kontinuierlich 1x täglich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen handelt es sich um die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten). Die Angaben dieser Tabelle unterscheiden sich nicht für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>b: Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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				
Acalabrutinib Monotherapie				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bzw. Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^a	365	2x 100 mg	73.000,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1				
FCR				
Fludarabin (Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	18	25 mg/m ²	855,00 mg
Cyclophosphamid (Endoxan)		18	250 mg/m ²	8.550,00 mg
Rituximab (Truxima®)		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m ²	5.462,50 mg ^b

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)
Teilpopulation 2^c				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (Bendamustin Accord)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	70 mg/m ²	1.596,00 mg ^b
Rituximab (Truxima [®])		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m ²	5.462,50 mg ^b
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	0,5 mg/kg KG	462,00 mg ^b
Rituximab (Truxima [®])		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m ²	5.462,50 mg ^b
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	0,5 mg/kg KG	462,00 mg ^b
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])		9	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 100 mg; Tag 2: 900 mg; Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1: 1.000 mg	8.000,00 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)
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene 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	153.300,00 mg
<p>a: Bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen handelt es sich um die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten). Die Angaben dieser Tabelle unterscheiden sich nicht für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>b: Zur Berechnung des Verbrauchs nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche werden die Angaben des Mikrozensus 2018 herangezogen, nach dem die durchschnittliche Körpergröße bei 1,72 m und das durchschnittliche Körpergewicht bei 77 kg lag (11). Die Berechnung erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al. 1916 (12).</p> <p>c: Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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).

Die Dosierung der Wirkstoffe wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen. Teilweise lagen abweichende Behandlungsschemata aus Leitlinien vor, die herangezogen wurden. Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch erfolgen in Milligramm (mg).

Zur Berechnung der KOF wurde die Formel von Du Bois et al. 1916 verwendet (12):

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

Dabei wurden die Angaben des Mikrozensus von 2017 verwendet, laut dem das durchschnittliche Körpergewicht bei 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,72 m lagen. Es ergibt sich daraus eine Körperoberfläche von 1,9 m² (11).

Zu bewertendes Arzneimittel

Acalabrutinib Monotherapie

In der Monotherapie wird Acalabrutinib zweimal täglich circa alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von 100 mg oral verabreicht. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (1).

Der Jahresverbrauch errechnet sich daher wie folgt:

$$2 \times 100 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 73.000,00 \text{ mg}$$

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

Die Kombinationstherapie FCR erfolgt für sechs Zyklen à 28 Tagen nach folgendem Schema:

Fludarabin wird für Zyklus 1 bis 6 jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 mit einer Dosierung von 25 mg/m² KOF verabreicht (2). Der Jahresverbrauch für Fludarabin berechnet sich wie folgt:

$$25 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 3 \text{ Zyklustage} \times 6 \text{ Zyklen} = 855,00 \text{ mg}$$

Auch Cyclophosphamid wird an den Zyklustagen 1, 2 und 3 verabreicht. Die Dosierung beträgt 250 mg/m² KOF (3). Analog berechnet sich der Jahresverbrauch von Cyclophosphamid:

$$250 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 3 \text{ Zyklustage} \times 6 \text{ Zyklen} = 8.550,00 \text{ mg}$$

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF gegeben. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe von 500 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 (5). Hieraus berechnet sich ein Jahresverbrauch von:

$$\begin{aligned} &\text{Zyklus 1} + \text{Zyklus 2-6} = \text{Jahresverbrauch} \\ &(375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 1 \text{ Zyklustag} \times 1 \text{ Zyklus}) + (500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 1 \text{ Zyklustag} \times 5 \text{ Zyklen}) = \\ &5.462,50 \text{ mg} \end{aligned}$$

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab erfolgt über sechs Zyklen zu 28 Tagen. Hierbei erfolgt an den Tagen 1 und 2 jedes Zyklus die Gabe von 70 mg/m² KOF Bendamustin (6). Der Jahresverbrauch von Bendamustin beträgt:

$$70 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 2 \text{ Zyklustage} \times 6 \text{ Zyklen} = 1.596,00 \text{ mg}$$

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF gegeben. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe von 500 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 (5).

Zyklus 1 + Zyklus 2-6 = Jahresverbrauch
(375 mg/m² KOF x 1,9 m² x 1 Zyklustag x 1 Zyklus) + (500 mg/m² KOF x 1,9 m² x 1 Zyklustag x 5 Zyklen) =
5.462,50 mg

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie von Chlorambucil und Rituximab wird ebenfalls über sechs Zyklen mit jeweils 28 Tagen durchgeführt. Chlorambucil wird in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht gegeben (7). Hieraus ergibt sich folgender Jahresverbrauch:

0,5 mg/kg KG x 77 kg x 2 Zyklustage x 6 Zyklen = 462,00 mg

Wie in den anderen Kombinationstherapien wird Rituximab im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF gegeben. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe von 500 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 (5). Der Jahresverbrauch leitet sich wie folgt her:

Zyklus 1 + Zyklus 2-6 = Jahresverbrauch
(375 mg/m² KOF x 1,9 m² x 1 Zyklustag x 1 Zyklus) + (500 mg/m² KOF x 1,9 m² x 1 Zyklustag x 5 Zyklen) =
5.462,50 mg

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab wird in sechs 28-Tage-Zyklen gegeben. Die Gabe von Chlorambucil erfolgt in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (7). Der Jahresverbrauch beträgt:

0,5 mg/kg KG x 77 kg x 2 Zyklustage x 6 Zyklen = 462,00 mg

Obinutuzumab wird im ersten Zyklus an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 100 mg bzw. 900 mg gegeben. An Tag 8 und 15 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 erfolgt die Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab (9). Es ergibt sich folgender Jahresverbrauch:

Zyklus 1 + Zyklus 2-6 = Jahresverbrauch
(100 mg + 900 mg + 1.000 mg + 1.000 mg) + (1.000 mg x 5 Zyklen) = 8.000,00 mg

Ibrutinib

Ibrutinib wird in der Monotherapie kontinuierlich als Tablette gegeben. Die Dosierung beträgt 420 mg pro Tag. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit (10). Dadurch ergibt sich folgender Jahresverbrauch:

420 mg x 365 Tage = 153.300,00 mg

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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Hartkapseln 60 Stk. PZN 16662022 8.570,11 €	8.069,52 [1,77 ^b ; 498,82 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Fludarabin	Fludara® (Genzyme) 50 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 5 Stk. PZN 06648392 532,80 €	505,62 [1,77 ^b ; 25,41 ^c]
	Fludarabin Accord (Accord) 25 mg/ml Konz. z. H. e. Inj./-Inf.L. 1 Stk. PZN 11123929 115,28 €	108,42 [1,77 ^b ; 5,09 ^c]

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)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cyclophosphamid	Endoxan (Baxter) 500 mg Pulver z. Herst. e. Injekt.-Lsg. 6 Stk. PZN 06317560 79,91 €	69,16 [1,77 ^b ; 8,98 ^c]
Rituximab	Truxima® (Celltrion) 100 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung 2 Stk. PZN 12728913 698,87 €	658,02 [1,77 ^b ; 39,08 ^c]
	Truxima® (Celltrion) 500 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung 1 Stk. PZN 12728936 1.732,26 €	1.632,28 [1,77 ^b ; 98,21 ^c]
Bendamustin	Bendamustin Accord 25 mg Plv. Inf.-L.-K. 5 Stk. PZN 11564846 365,10 €	346,08 [1,77 ^b ; 17,25 ^c]
Chlorambucil	Leukeran (Aspen Pharma) 2 mg Filmtabletten 50 Stk. PZN 00461126 134,01 €	64,48 [1,77 ^b ; 67,76 ^c]
Obinutuzumab	Gazyvaro® (Roche) 1.000 mg Infusionslösung PZN 10048686 3.401,38 €	3.399,61 [1,77 ^b]
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag) 420 mg Filmtabletten 28 Stk. PZN 14332898 5.627,09 €	5.625,32 [1,77 ^b]

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)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>a: Die Kosten beruhen auf einem MwSt.-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Arzneimittelkosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt (13).</p> <p>b Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130a SGB V.</p> <p>Stand: 01.11.2020.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.11.2020) entnommen (14). Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die keinem Festbetrag unterliegen, wird im Folgenden erklärt:

Der Preis für eine Packung (60 Hartkapseln) Acalabrutinib (Calquence[®]) errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (8.570,11 €) abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V: 7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V: 1,77 €

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (13).

Die Kosten beruhen auf einem Mehrwertsteuer (MwSt.)-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Arzneimittelkosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt (13).

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				
Acalabrutinib Monotherapie				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bzw. Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^a	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1

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 etc.
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1				
FCR				
Fludarabin (Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	1x pro Zyklus	6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr etc.
Teilpopulation 2^b				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (Bendamustin Accord)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	1x pro Zyklus	6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	1x pro Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr etc.
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason i.v. 5x 4 mg	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1x pro Zyklus	9
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	9

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Teilpopulation 3				
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
<p>a: Bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen handelt es sich um die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten). Die Angaben dieser Tabelle unterscheiden sich nicht für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>b: Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Die Angaben der Tabelle 3-17 stammen aus den jeweiligen Fachinformationen sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungen (1-3, 5-7, 9, 10, 15).

Acalabrutinib

Gemäß Fachinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann.

Obinutuzumab

Bei Behandlung mit einem anti-CD20-Antikörper wie Obinutuzumab kann es zu einer Reaktivierung des HBV kommen. Daher soll vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchgeführt werden. Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab sollte hierfür mindestens der Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und der Hepatitis B-Core-Antikörper-Status erfasst werden.

Zur Verringerung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen ist für CLL-Patienten eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum notwendig. Die intravenöse Gabe des Kortikosteroids muss mindestens eine Stunde vor Infusion mit Obinutuzumab beendet sein. Die orale Gabe des Antipyretikums und des Antihistaminikums muss mindestens 30 Minuten vor der Infusion mit Obinutuzumab erfolgen.

In den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab vom 20.02.2020 sowie den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab vom 15.10.2020 stellt der G-BA beispielhaft die Kosten für das Kortikosteroid Dexamethason, das Antihistaminikum Dimetinden und das Antipyretikum Paracetamol dar (15, 16). Daher werden diese auch in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Rituximab

Bei Verwendung von Rituximab kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status.

Vor der Behandlung mit Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen. Beispielhaft werden hier die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab vom 20.02.2020 sowie den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab vom 15.10.2020 dargestellt (15, 16).

Ibrutinib

Vor der Einleitung einer Therapie mit Ibrutinib muss der HBV-Status bestimmt werden, da es Berichte von Patienten mit einer Hepatitis B-Reaktivierung unter Ibrutinib gibt. Es werden hierfür die Bestimmung des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status im Dossier dargestellt, die auch in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab vom 20.02.2020 herangezogen werden (15).

Hilfstaxe

Zusätzlich fallen pro Wirkstoff und Infusion möglicherweise zusätzliche Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (17). Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin fallen die Kosten zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Für Obinutuzumab und Rituximab werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen.

Für den Wirkstoff Chlorambucil fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten 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
HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status EBM: 32781	5,50
Hepatitis B-Antikörper-Status EBM: 32614	5,90
Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason i.v. 5x 4 mg DEXA-ALLVORAN 4 mg Injektionslösung PZN 4787238	14,02 ^a
Prämedikation Antipyretikum z.B. Paracetamol 2x 500 mg PARACETAMOL Sophien 500 mg Tabletten PZN 1679407	1,33 ^a
Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück PZN 14039916	14,46 ^a
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	81,00
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00
a: Die Kosten beruhen auf einem MwSt.-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Kosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt (13). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Die Angaben in der Tabelle 3-18 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.11.2020) (14, 17, 18).

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			
Acalabrutinib Monotherapie			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bzw. Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^a	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,50
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,90
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Teilpopulation 1			
FCR			
Fludarabin (Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.458,00
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.458,00
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,50
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,90
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	28,92 ^{b, c}
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1,33 ^c
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,00	

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^d			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin (Bendamustin Accord)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	972,00
Rituximab (Truxima [®])		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen-Status	5,50
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,90
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	28,92 ^{b, c}
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1,33 ^c
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,00
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Keine
Rituximab (Truxima [®])		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen-Status	5,50
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,90
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	28,92 ^{b, c}
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1,33 ^c
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	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
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Keine
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen-Status	5,50
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,90
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason i.v. 5x 4 mg	70,10 ^c
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	28,92 ^{b, c}
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol 2x 500 mg	1,33 ^c
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	639,00
Teilpopulation 3			
Ibrutinib			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53- Mutation oder für die eine Chemo- Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen-Status	5,50
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,90
<p>a: Bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen handelt es sich um die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten). Die Angaben dieser Tabelle unterscheiden sich nicht für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>b: HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück pro Packung. Für die hier anfallenden 6 bzw. 9 Gaben werden insgesamt zwei Packungen benötigt.</p> <p>c: Die Kosten beruhen auf einem MwSt.-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Kosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt (13).</p> <p>d: Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib Monotherapie					
Acalabrutinib (Calquence [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bzw. Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^b	98.179,16	11,40	Keine	98.190,56
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Teilpopulation 1					
FCR					
Fludarabin (Fludara [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	1.842,12 ^c	Keine	1.458,00	3.300,12
Cyclophosphamid (Endoxan)		207,48	Keine	1.458,00	1.665,48
Rituximab (Truxima [®])		19.271,12 ^d	41,65	426,00	19.738,77
		Summe:	Summe:	Summe:	Summe:
		21.320,72	41,65	3.342,00	24.704,37

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

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 ^a
Teilpopulation 2^e					
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin (Bendamustin Accord)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	5.191,20	Keine	972,00	6.163,20
Rituximab (Truxima [®])		19.271,12	41,65	426,00	19.738,77
		Summe: 24.462,32	Summe: 41,65	Summe: 1.398,00	Summe: 25.901,97
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	322,40	Keine	Keine	322,40
Rituximab (Truxima [®])		19.271,12	41,65	426,00	19.738,77
		Summe: 19.593,52	Summe: 41,65	Summe: 426,00	Summe: 20.061,17
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	322,40	Keine	Keine	322,40
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])		27.196,88	111,75	639,00	27.947,63
		Summe: 27.519,28	Summe: 111,75	Summe: 639,00	Summe: 28.270,03
Teilpopulation 3					
Ibrutinib					
Ibrutinib (Imbruvica [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	73.330,06	11,40	Keine	73.341,46

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^a
<p>a: Die Kosten beruhen auf einem MwSt.-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Jahrestherapiekosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt (13).</p> <p>b: Bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen handelt es sich um die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten). Die Angaben dieser Tabelle unterscheiden sich nicht für die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>c: Wirtschaftlichste Stückelung bestehend aus drei Packungen Fludara® 50 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel (Genzyme) à 5 Stück und drei Packungen Fludarabin Accord 25 mg/ml Konz. z. H. e. Inj./-/ Inf.L. (Accord) à 1 Stück (siehe Tabelle 3-16).</p> <p>d: Wirtschaftlichste Stückelung bestehend aus Truxima® 500 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (1 Stk. pro Packung) (Celltrion) und Truxima® 100 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (2 Stk. pro Packung) (Celltrion) für den ersten Zyklus. Für alle weiteren Zyklen ist Truxima® 500 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (1 Stk. pro Packung) (Celltrion) die wirtschaftlichste Packungsgröße.</p> <p>e: Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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.

Versorgungssituation in Deutschland

In Deutschland stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zur Verfügung. Häufig werden in der Erstlinientherapie Chemo-Immuntherapien oder spezifische Inhibitoren beteiligter Signalwege eingesetzt.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Acalabrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Acalabrutinib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Calquence® ist Acalabrutinib bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert (1).

Therapieabbrüche

Derzeit liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Acalabrutinib-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL aus dem Versorgungsalltag vor. In der zulassungsrelevanten Studie ELEVATE-TN haben 10,6% der Patienten die Acalabrutinib-Monotherapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (19). Es traten keine der Abbruchgründe gehäuft unter der Acalabrutinib-Monotherapie auf.

Patientenpräferenzen

Aus einer Patientenpräferenzstudie geht hervor, dass bei der Therapieentscheidung die progressionsfreie Zeit und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen eine entscheidende Rolle spielen. Die Patienten würden eine geringere Wirksamkeit in Kauf nehmen, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu vermeiden (20). Aus diesem Grund sind bereits in der Erstlinie zielgerichtete Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil therapeutisch von zentraler Bedeutung. Acalabrutinib zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sind unter Acalabrutinib selten (19). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten), ein Teil der Patienten eine Therapie mit Acalabrutinib ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein großer Anteil der Patienten eine zielgerichtete und spezifische Behandlung mit Acalabrutinib aufgrund der überzeugenden sowie schnellen Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit und der einfachen Einnahme in Kapselform bevorzugt.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Die Therapie mit Acalabrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der vergleichsweise indolenten Erkrankung, der guten Verträglichkeit sowie der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

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 fehlenden Möglichkeiten für die valide, quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kann keine Aussage über deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten getroffen werden.

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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-3, 5-7, 9, 10). Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.11.2020) (14), der Arzneimittelpreisverordnung (21) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (22, 23). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (18). Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (17).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
2. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® (Fludarabin) [Stand: November 2018]. 2018.
3. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
5. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab) [Stand: Juni 2019]. 2019.
6. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: Juli 2019]. 2019.
7. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil) [Stand: Februar 2019]. 2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) [Stand: Februar 2020]. 2020.
10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: September 2020]. 2020.
11. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
12. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine (Chic). 1916;XVII(6_2):863-71.
13. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung zum Abschnitt 3.3 (Modul 3) [Stand Lauer-Taxe: 01.11.2020]. 2020.
14. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 01.11.2020]. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
17. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. März 2020. 2020.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2020. 2020.
19. AstraZeneca AB. 2.7.4 Summary of Clinical Safety - Safety Update Acalabrutinib 100 mg Capsules. 2020.
20. Mansfield C, Masaquel A, Sutphin J, Weiss E, Gutierrez M, Wilson J, et al. Patients' priorities in selecting chronic lymphocytic leukemia treatments. *Blood advances*. 2017;1(24):2176-85.
21. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 09. Oktober 2019 (BGBl. S.1450) geändert worden ist. 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 311 V v. 19.6.2020 I 1328). § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>.
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 311 V v. 19.6.2020 I 1328). § 130 SGB V. 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>.

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 nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden der Fachinformation zu Acalabrutinib entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit Calquence® sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). In der Kombinationstherapie mit Acalabrutinib erfolgt die Gabe von Obinutuzumab gemäß vorliegender Evidenz ab Zyklus 2 (2). Siehe Fachinformation für Obinutuzumab bezüglich der empfohlenen Dosierung von Obinutuzumab (3).

Das Dosierungsintervall beträgt ca. zwölf Stunden.

Die Behandlung mit Calquence® sollte bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität erfolgen.

Dosisanpassungen

Die empfohlenen Dosismodifikationen von Calquence® aufgrund von Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 sind in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von Acalabrutinib gemäß Fachinformation

Nebenwirkung	Auftreten von Nebenwirkungen^a	Dosisanpassung (Anfangsdosis = 100 mg ca. alle 12 Stunden)
Thrombozytopenie des Grades 3 mit Blutungen, Thrombozytopenie des Grades 4 oder Neutropenie des Grades 4, die länger als 7 Tage andauert Nicht-hämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder höher	zum ersten oder zweiten Mal	Unterbrechung der Calquence®-Behandlung Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Calquence® ca. alle zwölf Stunden fortgesetzt werden.
	zum dritten Mal	Unterbrechung der Calquence®-Behandlung Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit reduzierter Dosierungshäufigkeit, mit 100 mg Calquence® einmal täglich, fortgesetzt werden.
	zum vierten Mal	Absetzen der Calquence®-Behandlung
a: Einstufung klinischer unerwünschter Ereignisse gemäß CTCAE Version 4.03. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Versäumte Einnahme

Wenn ein Patient eine Calquence®-Dosis um mehr als drei Stunden versäumt hat, sollte dem Patienten die Anweisung gegeben werden, die nächste Dosis planmäßig einzunehmen. Es darf nicht die doppelte Calquence®-Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Anwendung von Acalabrutinib mit Cytochrom-P450-Enzym 3A4 (CYP3A)-Inhibitoren oder -Induktoren und Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen sind in Tabelle 3-22 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-22: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren und Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen

	Gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln	Anwendungsempfehlungen für Calquence®
CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Wenn diese Inhibitoren kurzzeitig angewendet werden (z.B. Antiinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence® unterbrochen werden.
	Mäßig starke CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung. Patienten sollten engmaschig in Bezug auf Nebenwirkungen überwacht werden, wenn Sie gleichzeitig mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren einnehmen.
	Schwache CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung.
CYP3A-Induktoren	Starke CYP3A-Induktoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Magensäurereduzierende Wirkstoffe	Protonenpumpeninhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	Die Einnahme von Calquence® sollte zwei Stunden vor (oder zehn Stunden nach) der Einnahme des H ₂ -Rezeptorantagonisten erfolgen.
	Antazida	Das Intervall zwischen der Einnahme der Arzneimittel sollte mindestens zwei Stunden betragen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In klinischen Studien mit Calquence wurden Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance größer als 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Calquence® nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Stadium A, Child-Pugh-Stadium B oder Gesamtbilirubin zwischen dem 1,5- und 3-fachen des oberen Normwertes (Upper Limit of Normal, ULN) und beliebiger Aspartataminotransferase (AST)). Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Eine Anwendung von Calquence® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Child-Pugh-Stadium C oder Gesamtbilirubin >3-fache des ULN und beliebiger AST) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Schwere Herzerkrankung

Patienten mit einer schweren kardiovaskulären Erkrankung waren von den klinischen Studien zu Calquence® ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Calquence® ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da dies die Resorption des Arzneimittels in den Körper beeinflussen kann.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Blutungen

Schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Thrombozytopenie auf. Insgesamt handelte es sich bei den Blutungsereignissen um weniger schwere Ereignisse, einschließlich Hämatomen und Petechien (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Der Mechanismus für die Blutungsereignisse ist nicht vollständig geklärt.

Patienten, die antithrombotische Wirkstoffe erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Antithrombotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht angewendet werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen einer Blutung sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung medizinisch notwendig ist. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit Calquence® angewendet werden.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Unterbrechung der Calquence®-Behandlung für mindestens drei Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff soll abgewogen werden.

Infektionen

Schwerewiegende Infektionen (hervorgerufen durch Bakterien, Viren oder Pilze), einschließlich Ereignisse mit tödlichem Ausgang, waren bei Patienten mit hämatologischen Malignomen aufgetreten, die mit Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Diese Infektionen traten vorwiegend bei Nichtvorhandensein von Neutropenie des Grades 3 oder 4 auf, wobei bei 1,9% aller Patienten eine neutropenische Infektion beobachtet wurde. Infektionen aufgrund von Reaktivierung des HBV und des Herpes Zoster-Virus (HZV) sowie Aspergillosen und progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) traten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Virus-Reaktivierung

Fälle von Hepatitis B-Reaktivierung wurden bei Patienten, die Calquence® erhielten, berichtet. Der HBV-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence® bestimmt werden. Bei Patienten mit positiver Hepatitis B-Serologie sollte vor Behandlungsbeginn ein Spezialist für Lebererkrankungen konsultiert werden. Der Patient sollte gemäß den lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis B-Reaktivierung zu verhindern.

Nach Anwendung von Calquence® bei Patienten mit vorangegangener oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle von PML, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen sollten Ärzte bei der Differenzialdiagnose eine PML in Betracht ziehen. Bei Verdacht auf eine PML sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und die Behandlung mit Calquence® unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Wenn Zweifel bestehen, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und entsprechende diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML, einschließlich einer Magnetresonanztomographie-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf John Cunningham (JC)-Virus-DNS und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß dem Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Zytopenien

Therapiebedingte Zytopenien des Grades 3 oder 4 einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Wenn medizinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sekundär auftretende Primärtumore

Sekundär auftretende Primärtumore, einschließlich Hautkrebs und weißer Hautkrebs, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Hautkrebs wurde häufig berichtet. Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht und auf Sonnenschutz hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8 und 5.3 der Fachinformation).

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern/-flattern trat bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Patienten sollten auf Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden (z.B. Palpitationen, Schwindel, Synkope, Brustschmerz, Dyspnoe). Bei medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, die ein Vorhofflimmern unter der Therapie mit Calquence® entwickeln, sollte eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Erkrankung sollten eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen und alternative Behandlungsoptionen zu Calquence® in Betracht gezogen werden.

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren und Calquence® kann zu einer gesteigerten Acalabrutinib-Exposition und folglich zu einem höheren Risiko für Toxizität führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren zu einer verminderten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem Risiko mangelnder Wirksamkeit führen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z.B. Antiinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence® unterbrochen werden. Bei der Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos mangelnder Wirksamkeit vermieden werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit werden hauptsächlich über das CYP3A4 metabolisiert. Beide Substanzen sind Substrate des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib erhöhen können

CYP3A/P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von einem starken CYP3A/P-gp-Inhibitor (200 mg Itraconazol einmal täglich für fünf Tage) erhöhte die Plasmakonzentration (C_{\max}) und die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von Acalabrutinib bei gesunden Probanden (n=17) um das 3,9-fache bzw. 5,0-fache.

Eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A/P-gp-Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls die starken CYP3A/P-gp-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Conivaptan, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ritonavir, Telaprevir, Posaconazol, Voriconazol) kurzzeitig angewendet werden, sollte die Behandlung mit Calquence® unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib verringern können

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (600 mg Rifampicin einmal täglich für neun Tage) verringerte die C_{\max} und die AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden (n=24) um 68% bzw. 77%.

Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit starker Induktion der CYP3A-Aktivität (z.B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, welches möglicherweise die Plasmakonzentration von Acalabrutinib unvorhersehbar senken kann, sollte vermieden werden.

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Die Löslichkeit von Acalabrutinib verringert sich bei steigendem pH-Wert. Die gleichzeitige Anwendung von Acalabrutinib und einem Antazidum (1 g Calciumcarbonat) verringerte die AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden um 53%. Die gleichzeitige Anwendung eines Protonenpumpenhemmers (40 mg Omeprazol für fünf Tage) führte zu einer Verringerung der AUC von Acalabrutinib um 43%.

Falls eine Behandlung mit einem Magensäure-reduzierenden Arzneimittel erforderlich ist, sollten Antazida (z.B. Calciumcarbonat) oder H₂-Rezeptorantagonisten (z.B. Ranitidin oder Famotidin) in Betracht gezogen werden. Bei Anwendung zusammen mit Antazida sollten die Arzneimittel im Abstand von mindestens zwei Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Anwendung mit H₂-Rezeptorantagonisten sollte Calquence® zwei Stunden vor (oder zehn Stunden nach) dem H₂-Rezeptorantagonisten eingenommen werden.

Aufgrund der langanhaltenden Wirkung von Protonenpumpenhemmern ist auch bei einem zeitlichen Abstand zwischen den Dosierungen eine Wechselwirkung mit Calquence® nicht auszuschließen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Calquence® verändert werden können

CYP3A-Substrate

Auf der Grundlage von in vitro-Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Acalabrutinib ein Inhibitor von CYP3A4 auf Darnebene ist und die Exposition von CYP3A4-Substraten, die empfindlich auf den CYP3A-Stoffwechsel im Darm reagieren, erhöhen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Acalabrutinib zusammen mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Cyclosporin, Ergotamin, Pimozid) angewendet wird.

Wirkung von Acalabrutinib auf CYP1A2-Substrate

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass Acalabrutinib CYP1A2 induziert. Die gleichzeitige Anwendung von Acalabrutinib mit CYP1A2-Substraten (z.B. Theophyllin, Koffein) kann zur Verringerung der Exposition dieser Substrate führen.

Auswirkungen von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten, ACP-5862, auf Arzneimitteltransportsysteme

Acalabrutinib erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewendeter BCRP-Substrate (z.B. Methotrexat) durch Inhibition von BCRP im Darm (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Um die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen im Verdauungstrakt zu verringern, sollten oral verabreichte BCRP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, wie z.B. Methotrexat, mindestens sechs Stunden vor oder nach Acalabrutinib eingenommen werden.

ACP-5862 erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewendeter Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1)-Substrate (z.B. Metformin) durch eine Inhibition von MATE1 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von MATE1 abhängt (z.B. Metformin), sollten auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit infolge einer erhöhten Exposition gegenüber dem Begleitmedikament während der Anwendung von Calquence® überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Gebärfähige Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Calquence® nicht schwanger zu werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur unzureichende Daten zur Anwendung von Acalabrutinib bei schwangeren Frauen vor. Auf Grundlage von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann ein Risiko für den Fötus durch eine Acalabrutinib-Exposition während der Schwangerschaft bestehen. Dystokie (schwieriger oder langwieriger Geburtsverlauf) wurde in einer Studie an Ratten beobachtet und die Verabreichung an trächtige Kaninchen war mit einem verminderten fötalen Wachstum verbunden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Calquence® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Acalabrutinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acalabrutinib beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Daten darüber vor, ob sich Acalabrutinib auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion auswirkt. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit fanden sich in der Milch laktierender Ratten. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillenden Müttern wird geraten, während der Behandlung mit Calquence® und zwei Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Calquence® auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer nicht-klinischen Studie mit Acalabrutinib an männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Calquence® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Acalabrutinib wurde jedoch über Fatigue und Schwindel berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Calquence® führen aus (4, 5):

„[...]“

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 der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURS)]**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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.

Der Anhang IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der EPAR-Produktinformation zu Calquence® führt aus (4, 5):

„[...]“

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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).

[...]“

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken		
Blutung	<p>Routine-Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> Core Data Sheet (CDS) Abschnitt 4.4 und 4.8 <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> CDS Abschnitt 4.4: Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten unter antithrombotischer Therapie ein höheres Blutungsrisiko haben könnten. Antithrombotische Therapien müssen mit Vorsicht angewendet werden und eine zusätzliche Überwachung auf Symptome von Blutungen sollte erwogen werden, wenn die Anwendung medizinisch notwendig ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Unterbrechung von Calquence® für mindestens 3 Tage vor und nach einer Operation soll berücksichtigt werden. 	Keine
Infektionen	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> CDS Abschnitt 4.4 und 4.8 <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> CDS Abschnitt 4.4: Eine Prophylaxe bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen soll erwogen werden. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und, wenn angezeigt, medizinisch behandelt werden. 	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-aktivitäten
Anämie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4 und 4.8 Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4: Es wird auf eine medizinisch angemessene Überwachung des großen Blutbildes hingewiesen. 	Keine
Leukopenie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4 und 4.8 Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4: Es wird auf eine medizinisch angemessene Überwachung des großen Blutbildes hingewiesen. 	Keine
Thrombozytopenie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4 und 4.8 Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4: Es wird auf eine medizinisch angemessene Überwachung des großen Blutbildes hingewiesen. 	Keine
Sekundäre Primärmalignome	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4 und 4.8 Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4: Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht werden sollen. 	Keine
Vorhofflimmern	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4 und 4.8 Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • CDS Abschnitt 4.4: Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten auf Symptome von Vorhofflimmern bzw. -flattern (z.B. Herzklopfen, Schwindel, Synkope, Brustschmerzen, Dyspnoe) überwacht werden und ggf. ein EKG erhalten sollen. 	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-aktivitäten
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	Keine	Weitere Charakterisierung von Acalabrutinib innerhalb der routinemäßigen Pharmakovigilanz und der laufenden Phase-IIIb-Studie D8220C00008.
Anwendung bei Patienten mit moderater bis schwerer Herzinsuffizienz	Keine	Weitere Charakterisierung von Acalabrutinib innerhalb der routinemäßigen Pharmakovigilanz und der laufenden Phase-IIIb-Studie D8220C00008.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).		

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Calquence® (Stand: November 2020), dem RMP sowie dem EPAR entnommen (1, 4-6).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
2. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) [Stand: Februar 2020]. 2020.
4. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Calquence® (Acalabrutinib). 0000.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Calquence. International non-proprietary name: acalabrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/005299/0000. 2020.
6. AstraZeneca AB. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Calquence® (Acalabrutinib). 2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24 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 3-24: 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)
1	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	„Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. (Seite 6, Abschnitt 4.4)“	ja
2	Hepatitis B-Antikörper-Status	„Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. (Seite 6, Abschnitt 4.4)“	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: November 2020.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.

Die in Tabelle 3-24 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

EBM Stand: 4. Quartal 2020 (2).

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.

Nicht zutreffend.

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.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2020. 2020.