

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 18.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
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	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL.....	16
Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL	17
Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL	18
Tabelle 3-4: Prognosefaktoren gemäß DCLLSG bei der Einstufung von Patienten mit CLL.....	20
Tabelle 3-5: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlungsindikation von CLL-Patienten	21
Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2022 – eigene Berechnung	29
Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland im Jahr 2022 – eigene Berechnung	30
Tabelle 3-8: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre – eigene Berechnung.....	30
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-10: Patientenanzahl der zVT-Optionen in der Erstlinientherapie.....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2022.....	33
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	74
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Venetoclax	74
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	75
Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	76

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab.....	76
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ibrutinib	77
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab	77
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fludarabin	77
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Cyclophosphamid	78
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab.....	78
Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bendamustin.....	79
Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab.....	79
Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil.....	79
Tabelle 3-34: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Rituximab.....	80
Tabelle 3-35: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Chlorambucil.....	80
Tabelle 3-36: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Obinutuzumab	80
Tabelle 3-37: Empfohlene Dosisanpassungen für nicht-kardiale Ereignisse	86
Tabelle 3-38: Empfohlene Dosisanpassung für Ereignisse von Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen.....	86
Tabelle 3-39: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit B Zell-Malignomen in klinischen Studien oder während der Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden [†]	97
Tabelle 3-40: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten.....	101
Tabelle 3-41: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen	109
Tabelle 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL	15
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten mit CLL nach Mutationsstatus	19
Abbildung 3-3: Onkopedia-Leitlinie zur Erstlinientherapie der CLL.....	23
Abbildung 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, Leukämien (ICD10 C91 - C95)	28
Abbildung 3-5: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2017 – 2018.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area under the Curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
β2M	β ₂ -Mikroglobulin
BCL2	B-Zell-Lymphom-2
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	<i>Constitutive Androstane Receptor</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
Cib	Chlorambucil
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
CYP2B6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6
CYP2C9	Cytochrom-P450-Isoenzym 2C9
CYP2C19	Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>

Abkürzung	Bedeutung
Del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	Et cetera
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FI	Fachinformation
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HED	Humane Äquivalenzdosis
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGHV	<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable</i> (Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inkl.	Inklusive

Abkürzung	Bedeutung
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
MCL-1 Protein	<i>Myeloid cell leukemia-1 Protein</i>
M-CLL	CLL mit mutierten IGHV-Genen
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRP2	<i>Multidrug Resistance-associated Protein 2</i>
MW	Morbus Waldenström
NW	Nebenwirkung
Obi	Obinutuzumab
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
p. a.	<i>Per anno</i>
PD	Progress
PFS	<i>Progressionfree Survival</i> (Progressionfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PLT	Thrombozyten
PML	progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie
p. o.	<i>Per os</i> (oral)
PR	Partielle Remission
PS	<i>Performance Status</i>
R	Rituximab
RKI	Robert Koch-Institut

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Ibrutinib lautet „Ibrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“. Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf die Kombinationstherapie mit Venetoclax, da die Nutzenbewertungen von Ibrutinib zur Anwendung als Einzelsubstanz bzw. in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bereits vorgenommen worden sind (vgl. Vorgangsnummern 2016-02-01-D-212, 2016-07-01-D-249, 2019-09-01-D-488 und 2020-10-01-D-598).

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie folgendermaßen benannt (Beratungsanforderung 2021-B-181) (1):

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Als genetische Risikofaktoren wurden vom G-BA im Beratungsgespräch am 26. August 2021 folgende Faktoren angesehen: 17p-Deletion/ Tumor-Suppressor Protein 53 (TP53)-Mutation oder eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 26. August 2021 fand ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. In diesem hat der G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie zuvor beschrieben benannt (Beratungsanfrage 2021-B-181) (1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1.2 wurden die Fachinformation von Ibrutinib sowie die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA als Quellen herangezogen (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-181. Ibrutinib zur Behandlung chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)*. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: Dezember 2022. 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

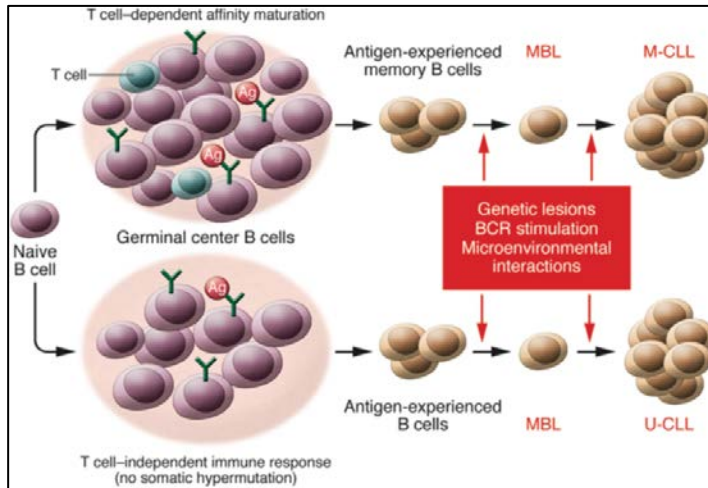
Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen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

Pathogenese und Risikofaktoren

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

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

Bei der Entstehung der CLL spielen diverse genetische Aberrationen eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit einer Funktionsstörung des TP53-Gens liegt eine besonders ungünstige Prognose innerhalb der CLL vor (2, 10). Das TP53-Gen ist als Genomwächter bekannt. TP53 detektiert beschädigte Desoxyribonukleinsäure (DNS) und löst entweder DNS-Reparaturmechanismen aus oder leitet die Apoptose ein (11). Bei der CLL kommt es häufig zu einem Verlust des kurzen Arms (p) auf Chromosom 17 (17p-Deletion13.1), auf dem das TP53-Gen kodiert ist, und/oder es kommt zu einer direkten Mutation des TP53-Gens. Ähnliches gilt für CLL-Patienten, die einen komplexen Karyotypen aufweisen (d. h. mehr als drei zytogenetische Abweichungen). Als weiterer genetischer Risikofaktor gilt der Mutationsstatus der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV). Im unmutierten Zustand befinden sich die Zellen in einem unreifen Zustand, da es noch zu keinem Antikörper-Antigen-Kontakt kam (12, 13). In diesem Zustand können sich CLL-Zellen schneller teilen, bzw. vermehren, weshalb ein unmutierter IGHV-Status als ungünstiger Prognosefaktor eingestuft wird (14).



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

Quelle: (9)

Abbildung 3-1: Modell der molekularen Pathogenese von CLL

Symptomatik

In mehr als 80% aller Fälle wird die Erkrankung im Frühstadium als Zufallsbefund bei einem routinemäßig durchgeführten Blutbild diagnostiziert (15). Bei den Patienten zeigt sich ein breites Spektrum von Erkrankungsmerkmalen sowie Laboranomalien (Tabelle 3-1) (1, 16). Neben der klinischen Untersuchung sollte abgeklärt werden, ob eine B-Symptomatik (unerklärliches Fieber, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten und ausgeprägter Nachtschweiß) und eine vermehrte Neigung zu Infektionen vorliegt.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL

Klinische Merkmale der CLL
<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche unspezifische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> - Schwäche, Fatigue - abdominale Beschwerden, Appetitlosigkeit - nächtliche Schweißausbrüche, Fieber
<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche klinische Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphknotenschwellungen - Organvergrößerungen (Milzvergrößerung, Lebervergrößerung) - Ekchymosen - Schwellung und Rötung der Gelenke
<ul style="list-style-type: none"> • Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auftreten <ul style="list-style-type: none"> - Gewichtsverlust - rezidivierende Infektionen - sekundäre Blutungen infolge von Thrombozytopenie und/oder - symptomatische Anämien
<p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie. Quelle: (1, 3, 16)</p>

Diagnose

Eine CLL wird mittels Nachweises einer klonalen B-Zell-Population im Blut diagnostiziert. Bei einer fehlenden leukämischen Ausschwemmung ist eine Lymphknotenbiopsie indiziert. Die Diagnose der CLL erfordert das Vorliegen von mindestens 5×10^9 B-Lymphozyten pro Liter ($5.000/\mu\text{l}$) im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (3). Eine Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten muss mittels Durchflusszytometrie bestätigt werden. Die im Blutausschrieb gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukleoli (3, 17). Das Expressionsmuster diverser Antigene auf der Zelloberfläche der CLL-Zellen wird ebenfalls zur Diagnose herangezogen. CLL-Zellen koexprimieren die Antigene Cluster of Differentiation (CD)5, CD19, CD20 und CD23 (18). Diese Antigene dienen zur Abgrenzung der CLL-Zellen von den Leukämiezellen des Mantelzell-Lymphoms, bei dem CD23 in der Regel nicht exprimiert wird (3).

Für eine abschließende Diagnose können zusätzliche Untersuchungen, darunter zytogenetische Analysen und Histologie, erforderlich sein (19). Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann in etwa 80% aller CLL-Fälle zytogenetische Läsionen feststellen und kann über fluoreszenzmarkierte DNS-Sonden Chromosomenanomalien wie 17p-Deletion und 11q-Deletion nachweisen, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen (20).

Stadieneinteilung und Prognose

Die CLL gilt als unheilbare Erkrankung. Bei der Diagnosestellung werden Klassifikationssysteme eingesetzt, um die Patienten auf Basis der körperlichen Untersuchung und des Blutbildes zu beurteilen, die Prognose abzuschätzen und eine Therapie zu wählen (21). Es gibt zwei Klassifikationssysteme: In Europa wird am häufigsten das Binet-System eingesetzt, während in den USA das Rai-System verwendet wird (Tabelle 3-2). Anhand dieser Klassifikationssysteme können Patienten in Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt werden (22).

Die Lebenserwartung des Patienten hängt unter anderem davon ab, in welchem Stadium die Krankheit diagnostiziert wurde (Tabelle 3-2) (17, 23).

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

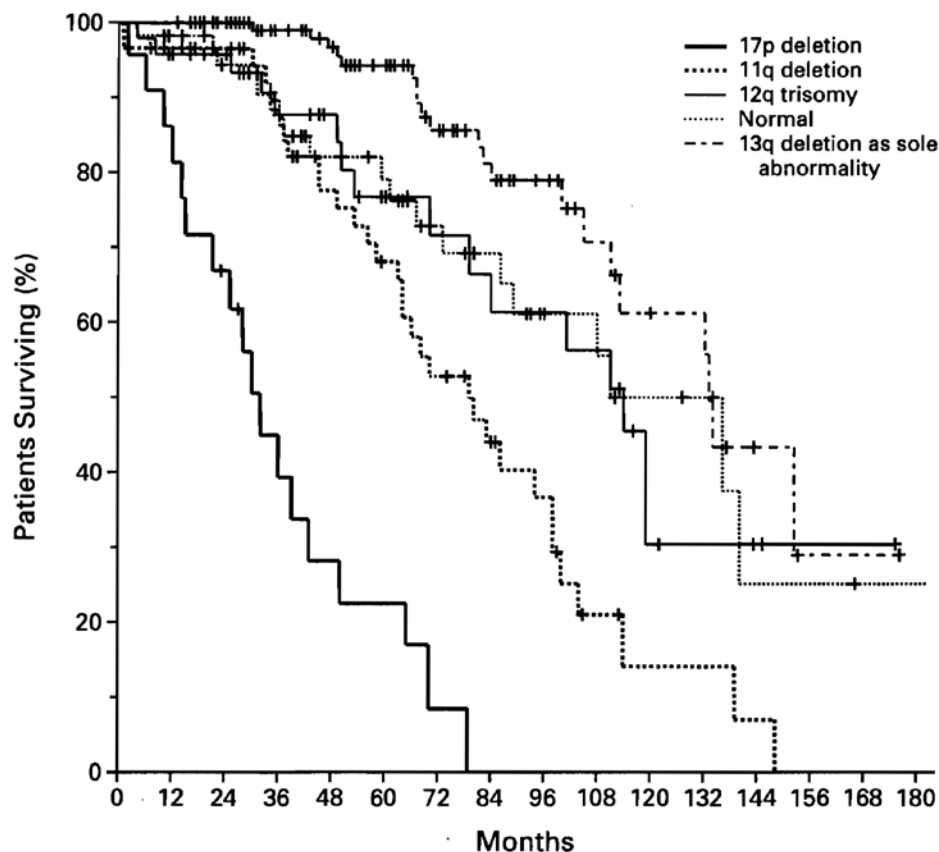
Klinisches System zur CLL-Stadieneinteilung			
Stadium			
Wert	Rai	Binet	mediane Überlebensdauer
Lymphozytose (>15.000/mm ³)	0	-	150 Monate (12,5 Jahre)
Lymphozytose plus Lymphknotenbefall	I	A <3 Lymphknotengruppen	10 Jahre
Lymphozytose plus Organvergrößerungen	II	B ≥3 Lymphknotengruppen	6,5 Jahre
Anämie (Erythrozyten)	III Hb <11 g/dl	C Hb <10 g/dl	2 – 3 Jahre
Lymphozytose plus Thrombozytopenie	IV PLT <100.000/mm ³	C PLT <100.000/mm ³	
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; mm ³ : Kubikmillimeter; PLT: Thrombozyten; TP53: Tumorprotein 53. Quelle: (24-26)			

Neben dem Krankheitsstadium sind noch zahlreiche weitere Faktoren für die Prognose der CLL von Bedeutung: Patientencharakteristika (z. B. Alter, Geschlecht, Art und Schwere von Vorerkrankungen, Performance Status), die Erkrankung (Remissionsdauer, Mutationsstatus und Zytogenetik (inkl. dem IGHV-Mutationsstatus und dem Vorliegen von 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation), Knochenmarksversagen, Immunschwäche, lymphomatöse Veränderungen, Biomarker) und die Therapie (Art der Behandlung, Ansprechen, Tiefe der Remission, Toxizität) (16, 18, 22).

Abbildung 3-2 bildet die Überlebenskurven von CLL-Patienten abhängig vom Mutationsstatus ab (ausgenommen IGHV-Mutationsstatus). In Relation zu anderen Chromosomenabweichungen geht die 17p-Deletion mit einer rascheren Krankheitsprogression, kürzerem oder ausbleibenden Therapieansprechen und kürzerem Gesamtüberleben einher (3, 20, 27). Eine ähnlich schlechte Prognose konnte auch für Patienten mit einer TP53-Mutation gezeigt werden (22).

Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

Anomalie	Anteil Patienten (%)	mediane therapiefreie Zeit (Monate)	medianes Gesamtüberleben (Monate)
ohne Anomalien	18	92	111
11q-Deletion 22.3	18	13	79
Trisomie 12	16	33	114
13q-Deletion 14	55	49	133
17p-Deletion 13.1	7	9	32
IGHV-unmutiert	62	16	117-192
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie. Quelle: (2, 12, 13, 20, 28-31)			



Quelle: (20)

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

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

Bei einer rezidivierenden-refraktären CLL liegt eine Funktionsstörung des TP53-Gens deutlich häufiger als bei unbehandelter CLL vor, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die auf einer Chemotherapie basierende Behandlung selektiv zugunsten eines Wachstums resistenter Subklone wirkt (11, 32, 33). Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihrer Abfolge (32-36). Das Vorliegen dieser Funktionsstörung geht mit einer schlechteren Prognose für das Gesamtüberleben einher (37, 38).

Ein weiterer prognostischer Faktor ist der IGHV-Mutationsstatus. Ein unmutiertes IGHV-Gen ist mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert. CLL-Patienten ohne IGHV-Genmutationen haben bei der Therapie mit einer Chemo-Immuntherapie eine ungünstige Prognose: Das langfristige progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sind im Vergleich zu Patienten mit mutierten IGHV-Genen kürzer (39). Je nach Quelle weisen etwa

55%-69% der CLL-Patienten keine somatische Hypermutation der schweren Immunglobulinkette auf, die sog. IGHV-Mutation (2, 28-30).

Außerdem wurde im Rahmen von klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serummarkers β_2 -Mikroglobulin (β_2 M) und kürzerem progressionsfreien Überleben (Progressionfree Survival, PFS) sowie kürzerem Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) festgestellt (40).

Mittels einer umfassenden Datenbankanalyse wurde von einem internationalen Konsortium unter Führung der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) ein systematischer Prognoseindex entwickelt. In diesen fließen molekulare und klinische/biologische Parameter ein, die entsprechend ihrer prognostischen Bedeutung mit einer Punktzahl von 1, 2 und 4 gewichtet werden (Internationaler Prognostischer Index, CLL-IPI, Tabelle 3-4).

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

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

a: Höhere Grad-Scores bedeuten eine schlechtere Prognose auf einer Skala von 0 - 6, Einteilung nach (41)
 Abkürzungen: β_2 M: β_2 -Mikroglobulin; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGHV: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette; l: Liter; mg: Milligramm; U: Unit.
 Quelle: (41)

Behandlungsindikation und Behandlungsziele

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

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

IWCLL	Empfehlung
Entscheidungen bezüglich Ersttherapie	<p>Während Patienten in mittleren (Stadien I und II) und Hochrisiko-Stadien (Stadien III und IV) in der Regel von einer Behandlung profitieren, ist es möglich, die Erkrankung bei einigen dieser Patienten ohne Behandlung zu überwachen, bis sich bei ihnen Anzeichen für eine Progression oder Symptome einstellen.</p> <p>Für eine leitliniengerechte Therapie sollte die aktive Erkrankung deutlich dokumentiert werden. Mindestens eine der folgenden Kriterien muss erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen von fortschreitendem Knochenmarksversagen, erkennbar an der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie • massive Milzvergrößerung (d. h. Ausdehnung ≥ 6 cm unterhalb des linken Rippenbogens) oder progrediente bzw. symptomatische Milzvergrößerung • massive Lymphknotenvergrößerung (d. h. ≥ 10 cm im längsten Querschnitt) oder progrediente bzw. symptomatische Lymphadenopathie • progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von mehr als 50% in zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von < sechs Monaten • Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht • Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z. B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule). • konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden, krankheitsbedingten Symptome oder Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten sechs Monaten ○ erhebliche Fatigue (d. h. ECOG PS 2 oder schlechter; Unfähigkeit, der Erwerbstätigkeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen) ○ Fieberschübe über einen Zeitraum von \geq zwei Wochen mit Temperaturen über $38,0^{\circ}\text{C}$ ohne nachweisbare Infektion oder ○ nächtliche Schweißausbrüche über einen Zeitraum von mehr als einem Monat ohne nachweisbare Infektion
Entscheidungen bezüglich Zweitlinientherapie	<p>Entscheidungen bezüglich der Zweitlinientherapie sollten sich auf dieselben Indikationen wie die Erstlinientherapie stützen. Patienten mit resistenter CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder Leukämiezellen, die die Mutation 17p-Deletion/TP53-Mutation aufweisen, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an. Deshalb sollte diesen Patienten eine Alternative zu der Chemotherapie angeboten werden und/oder die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien angeboten werden. In Ausnahmefällen kann eine allogene Transplantation in Erwägung gezogen werden.</p>
<p>Abkürzungen: C: Celsius; CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; d. h.: das heißt; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TP53: Tumorprotein 53; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: (42)</p>	

Grundsätzlich bleibt die CLL unheilbar. Auch zeichnet der natürliche Verlauf der Erkrankung sich durch wiederholte Rückfälle aus (14). Bei einigen Patienten nimmt die Krankheit von Anfang an einen aggressiven Verlauf, was mit schlechten Therapieergebnissen einhergeht.

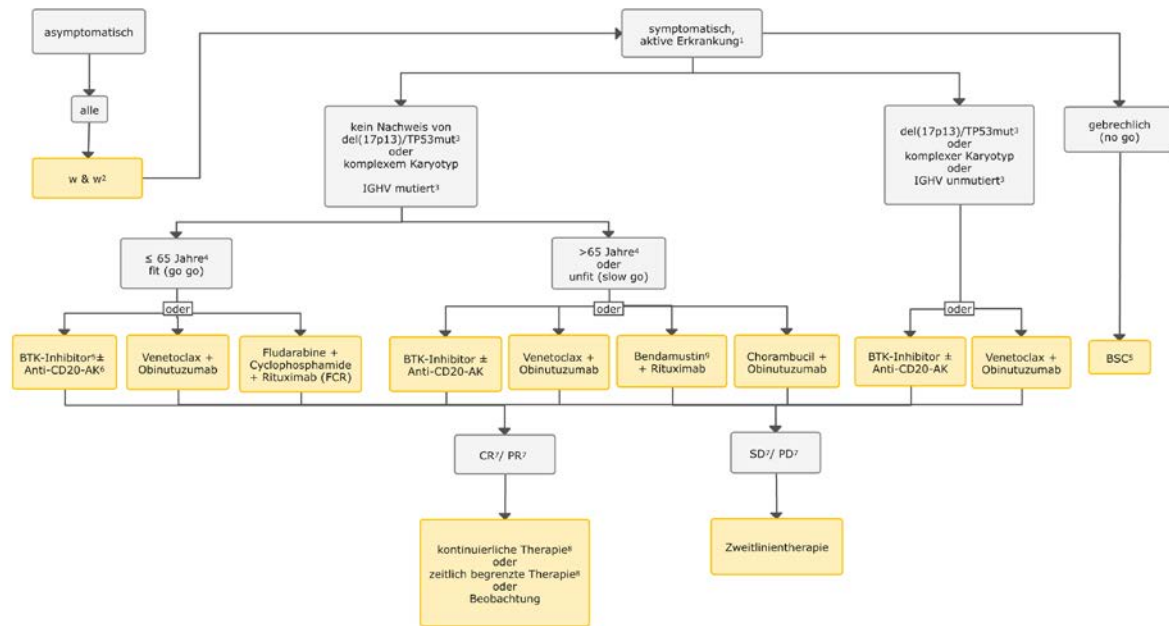
Das Ziel jedweder Behandlung ist die Langzeitkontrolle der Erkrankung, die Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression und langfristig eine Überlebenszeitverlängerung. Dazu gehören die Linderung und Vermeidung von Symptomen sowie das Verhindern krankheitsassoziierter Komplikationen (Organkompression, nicht ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe durch die Anämie, Blutungen bei einer Thrombozytopenie etc.), was wiederum zum Erhalt der Lebensqualität beiträgt (43). Die Therapieziele können sich auch nach den individuellen Merkmalen des Patienten richten.

Laut Empfehlungen des IWCLL sind bei der Therapieentscheidung in der Erstlinien- und der Rezidiv-Therapie die folgenden Parameter zu berücksichtigen (44):

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

Therapieempfehlung für die Zielpopulation

Entsprechend der Empfehlung des IWCLL (42) differenzieren die deutschen Leitlinien (S3-Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe und AWMF sowie die Onkopedia-Leitlinie) nach Behandlungslinie (Erstlinie bzw. Zweitlinie), Fitnessstatus bzw. Allgemeinzustand (fit, unfit und gebrechlich) sowie genetischen Risikofaktoren (17p-Deletion, TP53-Mutation). Die Onkopedia-Leitlinie bezieht zusätzlich den IGHV-Mutationsstatus mit ein (14, 45).



¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 (42)

² w & w – abwartendes Verhalten

³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik

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

⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK - Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib, mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab;

⁶ Anti-CD20-AK: die Zulassungsstudien wurden mit BTK-Inhibitor als Monotherapie (Ibrutinib) oder in Kombination mit den Anti-CD20 Antikörpern Obinutuzumab bzw. Rituximab durchgeführt;

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

⁸ kontinuierliche Therapie bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie

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

Quelle: (14)

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

Erstlinientherapie

Ibrutinib hat sich in den letzten Jahren aufgrund neuer Studienergebnisse, die eine höhere Wirksamkeit der Substanz gegenüber klassischen Chemo-Immuntherapien zeigen, zum neuen Therapiestandard in der Erstlinientherapie entwickelt (14, 46). Inzwischen nehmen BTK (Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitoren in der Onkopedia-Leitlinie eine Sonderrolle ein und werden aufgrund einer hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit für fast alle Patientengruppen als Therapieoption empfohlen. Neben dem seit langem in der Versorgung etablierten Ibrutinib steht seit Kurzem mit Acalabrutinib ein weiterer BTK-Inhibitor zur Verfügung. Die Leitlinie weist darauf hin, dass nach Therapie mit BTK- oder BCL-2-Inhibitoren spezifische Resistenzmutationen (in BTK, PLCG2 bzw. BCL-2) auftreten

können, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt (14).

Sofern eine Behandlung in Betracht gezogen wird, sollten laut deutscher Leitlinien bei der Therapieauswahl individuelle Faktoren wie die körperliche Verfassung (z. B. Nierenfunktion und Komorbiditäten, ermittelt z. B. über den Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) Score) der Patienten und das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren (17p-Deletion13.1) bzw. TP53-Mutation, komplexer Karyotyp und IGHV unmutiert), berücksichtigt werden (14, 45).

Die Bedeutung des kalendarischen Alters für die Tauglichkeit für aggressivere bzw. weniger aggressive Chemo-Immuntherapien befindet sich in Diskussion (45) und soll laut Onkopedia-Leitlinie bei der Therapieauswahl weniger in Betracht gezogen werden (14).

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der S3-Leitlinie im März 2018 waren Ibrutinib + Obinutuzumab, Ibrutinib + Rituximab und Acalabrutinib noch nicht für die Erstlinientherapie der CLL zugelassen. Daher leiten sich die Therapieempfehlungen im Folgenden primär aus der im September 2020 aktualisierten Onkopedia-Leitlinie ab.

Behandlung von Patienten ohne genetische Risikofaktoren und ohne relevante Begleiterkrankungen (fite Patienten, „go-go“)

Für jüngere und körperlich fite Patienten ohne relevante Komorbiditäten (z. B. normale Nierenfunktion; CIRS \leq 6) empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie BTK-Inhibitoren in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Obinutuzumab oder Rituximab) oder als Monotherapie (14).

Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für BTK-Inhibitoren ungeeignet sein, stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status (14). Die Kombinationstherapie aus dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax plus Obinutuzumab stellt eine weitere Therapieoption für fite CLL-Patienten dar (14).

Zusammenfassend empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie für Patienten ohne genetische Risikofaktoren und ohne relevante Begleiterkrankungen (fite Patienten, „go-go“) einen BTK-Inhibitor als Mono- oder als Kombinationstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper, die Kombinationstherapie aus Venetoclax + Obinutuzumab oder FCR.

Behandlung von Patienten ohne genetische Risikofaktoren und mit relevanten Begleiterkrankungen (unfite Patienten, „slow-go“)

In der Onkopedia-Leitlinie wird für Patienten mit Komorbiditäten und/oder eingeschränktem Allgemeinzustand in der Erstlinientherapie ein BTK-Inhibitor oder ein Kombinationstherapie aus Venetoclax + Obinutuzumab empfohlen. Chemo-Immuntherapien wie BR oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab stellen nach Aussage der Onkopedia-Leitlinie bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Dauertherapie wünschen oder für Signalwegsinhibitoren ungeeignet sind, eine Alternative dar (14). In der S3-Leitlinie aus März 2018 werden die Chemo-Immuntherapien für die Älteren oder komorbid Patienten

empfohlen (45). Beide Kombinationen weisen gegenüber FCR ein günstigeres Toxizitätsprofil vor (14, 45).

Behandlung von Patienten mit genetischen Risikofaktoren (17p-Deletion/ TP53-Mutation, komplexer Karyotyp, IGHV unmutiert)

Für Patienten mit genetischen Risikofaktoren wird keine klassische Chemo-Immuntherapie empfohlen. Patienten mit einem Nachweis genetischer Risikofaktoren haben eine niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach klassischer Chemo- und Chemo-Immuntherapie. Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt eine Behandlung mit BTK-Inhibitoren als Mono- oder als Kombinationstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper oder die Kombinationstherapie Venetoclax plus Obinutuzumab (14). Laut S3-Leitlinie ist für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation die Behandlung mit Ibrutinib empfohlen. Für Patienten, die nicht für Ibrutinib geeignet sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder mit Venetoclax als Einzelsubstanz in Frage kommen (45).

Behandlung von gebrechlichen Patienten („no go“)

In der Onkopedia-Leitlinie wird beschrieben, dass für gebrechliche Patienten („no go“) primär eine supportive Therapie von Bedeutung ist (14). Für die Patienten, bei denen der schlechte Allgemeinzustand wesentlich auf die CLL-Erkrankung zurückzuführen ist, können laut der Onkopedia-Leitlinie gegebenenfalls auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Ibrutinib, Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Anti-CD20-Antikörper Anwendung finden.

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.

Die CLL ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die im fortgeschrittenen Krankheitsstadium infolge des zunehmenden Knochenmarksbefalls und/oder durch den Einsatz von zytotoxischen Therapien mit jeder weiteren Therapielinie an Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko zunimmt.

Trotz der Verfügbarkeit von Chemo-Immuntherapien und der Entwicklung zielgerichteter Therapien bleibt die CLL grundsätzlich unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung und Überlebenszeitverlängerung ist. Dieses Ziel soll in Form eines anhaltenden Ansprechens, der Vermeidung und Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression, der Linderung und Vermeidung von Symptomen sowie dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden (Abschnitt 3.2.1). Zum Erreichen dieser Ziele und der einhergehenden Verbesserungen bedarf es in der Erstlinientherapie verträglicher

und wirksamer Therapieoptionen, die eine Gabe verträglicher und effektiver Therapien in späteren Linien weiterhin ermöglichen.

Eine Therapieoption in der Erstlinientherapie basiert auf einer zytotoxischen Chemotherapie, inklusive alkylierender Substanzen und Purin-Analoga, in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern. Bei der Behandlung der CLL ist es erforderlich, bei der Auswahl der zugelassenen Chemo-Immuntherapien sorgfältig zwischen Effektivität und Toxizität abzuwägen. So weisen die verfügbaren Chemo-Immuntherapien, die über eine hohe Effektivität verfügen, gleichzeitig eine hohe Toxizität auf (47-49).

Mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen sowie mit zunehmendem Alter vermindert sich die allgemeine Leistungsfähigkeit (Fitness), während die Wahrscheinlichkeit für Organfunktionsstörungen steigt (47). Daher sind insbesondere für die älter werdende Population der CLL-Patienten Therapiealternativen von hoher Bedeutung.

Zur Therapie der CLL stehen zusätzlich zu den Chemo-Immuntherapien inzwischen auch Inhibitoren der die Krankheit antreibenden Signalwege zur Verfügung. So haben die oral einzunehmenden BTK-Inhibitoren in den letzten Jahren eine große Bedeutung in der Therapie der CLL gewonnen. Neben dem seit langem in der Versorgung etablierten Ibrutinib steht seit Kurzem mit Acalabrutinib ein weiterer BTK-Inhibitor zur Verfügung. Mit Venetoclax ist zudem ein BCL-2-Inhibitor für die Therapie der CLL zugelassen (50). In der Onkopedia-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass nach Therapie mit BTK- oder BCL-2-Inhibitoren spezifische Resistenzmutationen (in BTK, PLCG2 bzw. BCL-2) auftreten können, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt (14).

Für CLL-Patienten bedarf es Erstlinientherapien, welche die Dauer bis zur Krankheitsprogression verlängern, und dem Patienten einen langanhaltendem Therapieerfolg bieten, welcher in der Konsequenz das Gesamtüberleben verlängert. Eine CLL-Therapie, die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bietet, und dabei weitere Therapieoptionen nicht einschränkt, kann das Gesamtüberleben der Patienten verlängern und würde eine wesentliche Verbesserung gegenüber aktuell verfügbaren Therapieoptionen darstellen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die neu zugelassene Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax ist eine zielgerichtete und zeitlich begrenzte Therapie. Sie ermöglicht einen guten und nachhaltigen Therapieerfolg, sowohl während der Behandlungsdauer von 15 Zyklen als auch in der anschließenden Therapiepause. Wie in Modul 2 bereits beschrieben, ergänzen sich Ibrutinib und Venetoclax komplementär im Wirkmechanismus und Wirkort und erzeugen einen synergistischen Effekt. Dieser Effekt äußert sich in gegenseitig beschleunigter Zelltötung im peripheren Blut und der protektiven Umgebung der Lymphknoten. Durch eine effiziente Apoptose, Stoppen der Proliferation und kontrollierter Zellyse wird die Tumormasse anhaltend und schnell verringert.

Durch die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax wird eine anhaltende Wirksamkeit erzielt, weshalb die Therapie zeitlich begrenzt werden kann, und den Patienten eine anschließende

therapiefreie Zeit ermöglicht. Diese Begrenzung der Therapiedauer reduziert das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizität und ermöglicht eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird das Risiko einer Resistenzbildung reduziert, da der dauerhafte Selektionsdruck auf CLL-Klone mit Resistenzmechanismen minimiert wird. In der Onkopedia-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass nach Therapie mit BTK- oder BCL-2-Inhibitoren spezifische Resistenzmutationen (in BTK, PLCG2 bzw. BCL-2) auftreten können, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Die BTK-Mutationen entwickeln sich in der Regel zwischen dem zweiten und vierten Jahr der Ibrutinib-Behandlung (Median 34,3 Monate, Spanne 14-76,8 Monate) (51, 52). Ungefähr 50% der Patienten, die nach Therapie mit kontinuierlicher Ibrutinib-Gabe einen Progress erfahren, weisen zum Zeitpunkt des Progresses eine BTK- +/- PLCg2-Mutation auf (53-59). Bei therapienaiven Patienten liegen bei nur 1-3% bzw. 2% der CLL-Patienten BTK- bzw. PLCg2-Mutationen vor (60). Die BCL-2-Mutationen entwickeln sich in den bisherigen Studien zwischen Monat 19 und 42 der Venetoclax-Therapie (61). Neben der vorhandenen Evidenz zu BTK-Mutationen nach kontinuierlicher Gabe sowie zu PLCG2 bzw. BCL-2-Mutationen stehen die ersten Ergebnisse zu Resistenzen nach zeitlich begrenzter Ibrutinib + Venetoclax-Gabe aus der einarmigen Phase-II-Studie CAPTIVATE zur Verfügung. Daten von 13 Patienten der CAPTIVATE-Studie zeigen, dass sich keine BTK-, PLCg2- oder BCL-2-Mutationen nach zeitlich begrenzter Ibrutinib + Venetoclax-Therapie entwickelt haben (62). Zwölf Patienten der CAPTIVATE-Studie haben nach zeitlich begrenzter Ibrutinib + Venetoclax-Therapie einen Progress erfahren und daraufhin eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten. Von den neun bisher auswertbaren Patienten haben alle ein Ansprechen erreicht (62). Die zeitliche Begrenzung der Ibrutinib + Venetoclax-Gabe mit der daraus folgenden Vermeidung von Resistenzbildungen, eröffnet die Möglichkeit eine erneute Behandlung mit Ibrutinib oder Venetoclax in einer späteren Therapielinie in Erwägung zu ziehen (63). Diese Wirkstoffe sind aufgrund ihrer guten Wirksamkeit auch in der Zweitlinientherapie der CLL Therapiestandard (14).

Der anhaltende Therapieerfolg durch die zeitlich begrenzte Ibrutinib + Venetoclax-Therapie zeigt sich in der Wirksamkeit. Mit einem medianen Follow-Up von 46 Monaten zeigt Ibrutinib + Venetoclax einen signifikanten Vorteil in der Phase-III-Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab) im Gesamtüberleben (HR [95%-KI] = 0,487 [0,262; 0,907] $p=0,023$). Dieser Überlebensvorteil wird dadurch bestätigt, dass im Ibrutinib + Venetoclax-Arm deutlich weniger Patienten einen Progress (HR [95%-KI] = 0,214 [0,138; 0,334] $p<0,0001$) erfahren. Zudem benötigen im Ibrutinib + Venetoclax-Arm signifikant weniger Patienten eine Folgetherapie (HR [95%-KI] = 0,155 [0,072; 0,333] $p<0,0001$) (siehe Modul 4).

Die zeitlich begrenzte Kombinationstherapie aus Ibrutinib + Venetoclax kann den therapeutischen Bedarf nach gut verträglichen, erkrankungskontrollierenden und nachhaltig wirksamen CLL-Behandlungen in der Erstlinientherapie decken, ohne die Therapieauswahl in den folgenden Therapielinien einzuschränken, und trägt somit zu einem längeren Überleben der CLL-Patienten bei.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz und Prävalenz der CLL

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der CLL führt Janssen-Cilag die veröffentlichten Daten der allgemein anerkannten Quelle des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) an. Die aktuelle veröffentlichte Auswertung von 2021 basiert auf Daten aus den Landeskrebsregistern aus den Jahren 2017/2018 (64). Prävalenzen werden vom RKI für Leukämie-Erkrankungen allgemein (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]10 C91 – C95), nicht aber detailliert für CLL (ICD10 C91.1) dargestellt. Auf dieser Grundlage werden Inzidenz und Prävalenz der CLL berechnet. Die nachfolgende Abbildung 3-4 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland im Indikationsgebiet der Leukämien.

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	6.070	8.000	5.310	6.870	5.600	6.200
rohe Neuerkrankungsrate ¹	14,5	19,6	12,6	16,8	13,3	14,9
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	8,7	13,5	7,6	11,5	7,8	10,1
mittleres Erkrankungsalter ³	73	71	74	71		
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	3.653	4.521	3.682	4.588	3.670	4.590
rohe Sterberate ¹	8,7	11,1	8,8	11,2	8,7	11,2
standardisierte Sterberate ^{1,2}	3,8	6,4	3,9	6,5	3,7	6,3
mittleres Sterbealter ³	79	77	79	77	80	78
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	16.800	22.800	28.700	38.200	47.200	60.300
absolute Überlebensrate (2017–2018) ⁴	49 (37–59)	49 (47–53)	37 (31–43)	36 (34–40)		
relative Überlebensrate (2017–2018) ⁴	56 (42–69)	58 (54–62)	48 (39–59)	51 (46–56)		

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

Quelle: (64)

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

Inzidenz der CLL

Die Anzahl der Neuerkrankungen aller Leukämien wurde für das Jahr 2022 auf insgesamt 11.800 Patienten geschätzt, davon 6.200 Männer und 5.600 Frauen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

	ALL ¹	CLL ²	AML ³	CML ⁴	sonstige ⁵
Frauen	7 %	34 %	27 %	9 %	24 %
Männer	7 %	38 %	22 %	8 %	25 %

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

Quelle: (64)

Abbildung 3-5: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95, nach Geschlecht, Deutschland 2017 – 2018

Bei der Betrachtung der CLL als eine Unterform der Leukämien, beträgt der Anteil inzidenter Männer 38%, der Anteil der Frauen 34% (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Für Frauen und Männer gemeinsam beträgt der Anteil der CLL an der Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen etwa 36,1%. Es ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an CLL von insgesamt 4.260 Fällen, davon 2.356 Männer und 1.904 Frauen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz der CLL für Deutschland in 2022 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
Geschätzte Inzidenz Leukämien	6.200	5.600	11.800
CLL als Anteil (%) aller Leukämien	38%	34%	36,1%
Geschätzte Inzidenz CLL	2.356	1.904	4.260

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.

Prävalenz der CLL

Die 10-Jahres-Prävalenz der Leukämien in Deutschland für das Jahr 2022 beläuft sich auf insgesamt 66.900 Patienten (38.200 Männer, 28.700 Frauen) (Abbildung 3-4). Basierend auf den prozentualen Anteilen der CLL an allen Formen der Leukämie (Tabelle 3-6) beläuft sich die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz für CLL in Deutschland auf insgesamt 24.274 Patienten, davon 14.516 Männer und 9.758 Frauen (vgl. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz der CLL für Deutschland im Jahr 2022 – eigene Berechnung

	Männer	Frauen	Gesamt
10-Jahres-Prävalenz Leukämien	38.200	28.700	66.900
10-Jahres-Prävalenz CLL	14.516 ^a	9.758 ^b	24.274
a: 38% (Tabelle 3-6) b: 34% (Tabelle 3-6) Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.			

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

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

Durch den steigenden Anteil der Älteren in der deutschen Gesellschaft wird davon ausgegangen, dass die absolute Anzahl der Patienten mit CLL schon aufgrund des demografischen Wandels über die nächsten Jahre zunehmen wird, da der Hauptanteil (>70%) der Patienten mit CLL älter als 65 Jahre ist (14). Der Änderung der Inzidenz und 10-Jahres-Prävalenz über die nächsten fünf Jahre liegen somit die Daten aus dem RKI-Bericht 2021 sowie die konservative Annahme einer Steigerungsrate von 1% p. a. zugrunde. Es ergeben sich damit die nachfolgend in Tabelle 3-8 aufgeführten Veränderungen.

Tabelle 3-8: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre – eigene Berechnung

Jahr	Inzidenz	10-Jahres Prävalenz
2022	4.260	24.274
2023	4.303	24.517
2024	4.346	24.762
2025	4.389	25.010
2026	4.433	25.260
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie.		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
IMBRUVICA® in Kombination mit Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	3.659 - 3.719	3.227 - 3.280
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Die Patientenzahlen basieren auf den Angaben aus früheren Dossiers zu Ibrutinib unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 1% p.a. Die Zahlen lagen bereits den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 (65) sowie vom 21. Juli 2016 zugrunde (66). In seinem Beschluss vom 01.04.2021 bestätigt der G-BA die Patientenzahlen für die CLL-Patienten in der Erstlinientherapie (67).

Entsprechend der in Tabelle 3-9 dargestellten Größenordnungen ergibt sich eine gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Population für das vorliegende Anwendungsgebiet, die 3.227 - 3.280 Patienten umfasst.

Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT für das vorliegend zur Bewertung stehende Anwendungsgebiet wurde die Zielpopulation „Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“ benannt.

Da der G-BA innerhalb des Anwendungsgebiets Einschränkungen für die zVT-Optionen nach genetischen Risikofaktoren und FCR-Eignung vornimmt, werden im Folgenden diese Populationen entsprechend quantifiziert.

Tabelle 3-10: Patientenanzahl der zVT-Optionen in der Erstlinientherapie

Population	Anzahl	Quelle
Zielpopulation		
Behandlungsbedürftige Patientenpopulation in der GKV	3.227 - 3.280	(65-67)
Genetische Risikofaktoren		
Vorliegen genetischer Risikofaktoren	2.170 – 2.223	(2, 28-30, 65-67)
Kein Vorliegen genetischer Risikofaktoren	1.057	(2, 28-30, 65-67)
FCR Eignung		
FCR geeignet	730 ^a	(2, 28-30, 65-67)
FCR ungeeignet	327 ^b	(2, 28-30, 65-67)
<p>a: Anzahl der FCR-geeigneten Patienten aus früheren Ibrutinib Dossiers (65-67) unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 1% p.a. verrechnet mit einem Anteil von 38% Patienten mit mutiertem IGHV-Status (2, 28-30).</p> <p>b: Anzahl der FCR-ungeeigneten Patienten aus früheren Ibrutinib Dossiers (65-67) unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 1% p.a. verrechnet mit einem Anteil von 38% Patienten mit mutiertem IGHV-Status (2, 28-30).</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FCR: Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab.</p>		

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 87,8%, basierend auf 73,4 Millionen GKV-Versicherten bei einer Bevölkerungszahl von 83,2 Millionen (Stand 2022).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2022

	2022
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.237.124
GKV-Versicherte insgesamt	73.407.447
Anteil GKV-Versicherter an Gesamtbevölkerung	88,2%
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (68, 69)	

Rechnet man die für das Jahr 2022 ermittelte GKV-Population in Höhe von 3.227 - 3.280 Patienten (Tabelle 3-10) unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Anteils an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung hoch, ergeben sich als Größenordnung für die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung 3.659 - 3.719 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status: Beträchtlicher Zusatznutzen	Zielpopulation: 3.227 - 3.280
a: siehe Abschnitt 3.2.4 Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.			

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval-System Online (Medline) und Cochrane Systematic Reviews durchgeführt.

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

Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der CLL bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurden die Angaben aus „Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand“ (Stand Mai 2022) konsultiert. Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen (68, 69).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Shanshal M, Haddad RY. *Chronic lymphocytic leukemia*. Dis Mon. 2012;58(4):153-67.
2. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Cancer. 2010;10(1):37-50.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. Blood. 2008;111(12):5446-56.
4. Müller-Hermelink N, Braumüller H, Pichler B, Wieder T, Mailhammer R, Schaak K, et al. *TNFR1 Signaling and IFN- γ Signaling Determine whether T Cells Induce Tumor Dormancy or Promote Multistage Carcinogenesis*. Cancer Cell. 2008;13(6):507-18.
5. Rawstron AC, Hillmen P. *Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis*. Best Pract Res Clin Haematol. 2010;23(1):61-9.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood. 2011;117(19):5019-32.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. *The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Annals of Oncology. 1999;10:1419-32.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-032. Ibrutinib zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL/SLL*. 2014.
9. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. *Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Invest. 2012;122(10):3432-8.
10. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, Dabusti M, Cibien F, Daghia G, et al., editors. *Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Meeting Reports (formerly Haematologica Reports); 2009.
11. 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.
12. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. *Unmutated Ig VH Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia*. Blood. 1999;94(6):1848-54.

13. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. *Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia: Presented in part at the 40th Annual Meeting of The American Society of Hematology, held in Miami Beach, FL, December 4-8, 1998.* Blood. 1999;94(6):1840-7.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie.* 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
15. Liso V, Rizzi R, editors. *The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia.* Hematology Meeting Reports (formerly Haematologica Reports); 2009.
16. 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.
17. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, Group EGW. *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
18. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014.* J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1282-303.
19. Dronca RS, Jevremovic D, Hanson CA, Rabe KG, Shanafelt TD, Morice WG, et al. *CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity.* Cytometry B Clin Cytom. 2010;78 Suppl 1:S35-41.
20. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia.* N Engl J Med. 2000;343(26):1910-6.
21. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
22. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. *The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness.* Clin Cancer Res. 2009;15(3):995-1004.
23. Yee KW, O'Brien SM. *Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment.* Mayo Clin Proc. 2006;81(8):1105-29.
24. 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.
25. Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, Charron D, Vaugier G, Beral HM, et al. *A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia. Prognostic significance.* Cancer. 1977;40(2):855-64.
26. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.* Blood. 1975;46(2):219-34.
27. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. *Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy.* Blood. 2012;119(18):4101-7.

28. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. *Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
29. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
30. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.
31. Morilla A, Gonzalez de Castro D, Del Giudice I, Osuji N, Else M, Morilla R, et al. *Combinations of ZAP-70, CD38 and IGHV mutational status as predictors of time to first treatment in CLL*. *Leukemia & Lymphoma*. 2008;49(11):2108-15.
32. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. *Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia*. *Cell*. 2013;152(4):714-26.
33. Rosenwald A, Chuang EY, Davis RE, Wiestner A, Alizadeh AA, Arthur DC, et al. *Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response*. *Blood*. 2004;104(5):1428-34.
34. Hillmen P. *Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:104-9.
35. Maddocks KJ, Lin TS. *Update in the management of chronic lymphocytic leukemia*. *J Hematol Oncol*. 2009;2:29.
36. Stilgenbauer S, Zenz T. *Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
37. Rossi D, Gaidano G. *The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia*. *Br J Cancer*. 2016;114(8):849-54.
38. Rossi D, Rasi S, Spina V, Brusca A, Monti S, Ciardullo C, et al. *Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*. 2013;121(8):1403-12.
39. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. *Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease*. *Cancer Genet*. 2013;206(3):49-62.
40. 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.
41. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. *Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
42. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Follikuläres Lymphom - Leitlinie*. 2017.
44. Hallek M. *Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment*. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):446-60.

45. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) - Langversion 1.0*. 2018.
46. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017*. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(3):293-311.
47. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. *Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*. Hematol Oncol. 2015;33(1):15-22.
48. ClinicalTrials.gov. *A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe)*. 2015.
49. Leblond V, Laribi K, Ilhan O, Aktan M, Unal A, Rassam SMB, et al. *Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLe)*. Blood. 2012;120(21):2744-.
50. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten*. Stand: März 2022. 2022.
51. Jones D, Woyach JA, Zhao W, Caruthers S, Tu H, Coleman J, et al. *PLCG2 C2 domain mutations co-occur with BTK and PLCG2 resistance mutations in chronic lymphocytic leukemia undergoing ibrutinib treatment*. Leukemia. 2017;31(7):1645-7.
52. Sedlarikova L, Petrackova A, Papajik T, Turcsanyi P, Kriegova E. *Resistance-Associated Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated With Novel Agents*. Front Oncol. 2020;10:894.
53. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. *Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib*. N Engl J Med. 2014;370(24):2286-94.
54. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, Herman SE, Tian X, Maric I, et al. *Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 2017;129(11):1469-79.
55. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. *BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia*. J Clin Oncol. 2017;35(13):1437-43.
56. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. *Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition*. Nat Commun. 2016;7:11589.
57. Landau DA, Sun C, Rosebrock D, Herman SEM, Fein J, Sivina M, et al. *The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy*. Nat Commun. 2017;8(1):2185.
58. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, Galanina N, Sukhanova M, Venkataraman G, et al. *Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL*. Blood Adv. 2017;1(12):715-27.
59. Kanagal-Shamanna R, Jain P, Patel KP, Routbort M, Bueso-Ramos C, Alhalouli T, et al. *Targeted multigene deep sequencing of Bruton tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic lymphocytic leukemia with disease progression and Richter transformation*. Cancer. 2019;125(4):559-74.

60. Wiestner A, Ghia P, Byrd JC, Ahn IE, Moreno C, O'Brien SM, et al. *Rarity of B-Cell Receptor Pathway Mutations in Progression-Free Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) During First-Line Versus Relapsed/Refractory (R/R) Treatment With Ibrutinib*. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):32-3.
61. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. *Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Cancer Discov*. 2019;9(3):342-53.
62. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. *Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort*. *Blood*. 2022;139(22):3278-89.
63. Croner LJ, Allan JN, Jain N, Seymour JF, Eckert K, Cheung LWK, et al. *P670: Absence of Btk, Bcl2, and Plcg2 Mutations in Relapsing Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib (I) Plus Venetoclax (V)*. *HemaSphere*. 2022;6:568-9.
64. Robert Koch Institut. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=41E3D695003F51955EA4DD2FD698EDE4.internet091?blob=publicationFile.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab)*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_BAnz.pdf.
68. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung -Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar - Mai 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 1. Juni 2022*. 2022. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Mai_2022_bf.pdf.
69. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2021*. 2022. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1659080690726&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax				
1. Jahr				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	420 mg täglich	365	1
Venetoclax		<u>Zyklus 1-3:</u> Lediglich Gabe von Ibrutinib <u>Zyklus 4:</u> Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg <u>Ab Zyklus 5:</u> 400 mg täglich	281	1
2. Jahr: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	420 mg täglich bis Abschluss Zyklus 15	55	1
Venetoclax		400 mg täglich bis Abschluss Zyklus 15	55	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 375 mg/m ² KOF (50 mg/m ² KOF an Tag 1 und 325 mg/m ² KOF an Tag 2) <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 - 6: 1
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365	1
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	6	Zyklus 1: 4 Zyklus 2 - 6: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FCR				
Fludarabin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 25 mg/m ² KOF	6	3
Cyclophosphamid		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 250 mg/m ² KOF	6	3
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 2:</u> 70 mg/m ² KOF	6	2
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	6	2
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	6	2
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	6	Zyklus 1: 4 Zyklus 2 - 6: 1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm.</p>				

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

In Tabelle 3-13 wird sowohl der zu bewertende Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Ibrutinib, dem Kombinationspartner und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen sowie, wenn sich aus der Fachinformation die Therapie nicht ableiten lässt, auf Angaben der einschlägigen Leitlinien. Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist auf 15 Zyklen begrenzt und somit innerhalb des 2. Behandlungsjahres beendet. Daher werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für einen Zeitraum von zwei Jahren dargestellt. Bei den zVT wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr aufgenommen.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Behandlungsmodus Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax

In der Kombinationstherapie Ibrutinib mit Venetoclax wird Ibrutinib täglich oral in einer Menge von 420 mg für die Dauer von insgesamt 15 Zyklen gegeben. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. Diesem Behandlungsschema folgend ergeben sich für Ibrutinib im ersten Behandlungsjahr 365 Behandlungstage und im zweiten Behandlungsjahr 55 Behandlungstage. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer begrenzt ist, ergibt sich im Anschluss an die insgesamt 15 Behandlungszyklen keine weitere Behandlung. Die Gabe von Ibrutinib endet demnach nach insgesamt 420 Behandlungstagen mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag (1).

Der Kombinationspartner Venetoclax wird ab dem vierten Zyklus über insgesamt zwölf Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. An Tag 1-7 des vierten Zyklus werden 20 mg verabreicht, an Tag 8-14 des vierten Zyklus werden 50 mg verabreicht, an Tag 15-21 des vierten Zyklus werden 100 mg verabreicht und an Tag 22-28 des vierten Zyklus werden 200 mg verabreicht. Ab dem fünften Zyklus werden täglich 400 mg gegeben. Diesem Behandlungsschema folgend ergeben sich für Venetoclax im ersten Behandlungsjahr 281 Behandlungstage und im zweiten Behandlungsjahr 55 Behandlungstage. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer begrenzt ist, ergibt sich im Anschluss an die insgesamt 15 Behandlungszyklen keine weitere Behandlung. Die Gabe von Venetoclax endet demnach nach insgesamt 336 Behandlungstagen mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag (1).

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Behandlungsmodus Ibrutinib

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

Behandlungsmodus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

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

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

Behandlungsmodus Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

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

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird über insgesamt sechs Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. Im ersten Zyklus erfolgt die Gabe von Obinutuzumab maximal an vier Behandlungstagen. Für die erste Gabe werden 1.000 mg auf zwei Behandlungen verteilt und somit zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. An Tag 1 werden 100 mg und an Tag 2 900 mg Obinutuzumab benötigt. Diese beiden Gaben können auf einen oder zwei Tage verteilt werden. An Tag 8 und Tag 15 des ersten Zyklus folgt jeweils eine Gabe mit 1.000 mg. In den darauffolgenden Zyklen zwei bis sechs wird 1.000 mg Obinutuzumab am ersten Tag eines Zyklus verabreicht, sodass daraus insgesamt 9 Gaben an maximal 9 Behandlungstagen resultieren (1, 2).

Behandlungsmodus Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Behandlungsmodus Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)

Die Kombinationstherapie Bendamustin mit Rituximab wird über sechs Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. Hierbei wird Bendamustin, gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), in allen Zyklen an Tag 1 und 2 verabreicht; jeweils in einer Dosis von 70 mg/m² KOF. Insgesamt fallen dadurch 12 Behandlungstage über alle 6 Zyklen an (4, 6).

Rituximab wird an Tag 0¹ des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Daraus ergeben sich insgesamt 6 Behandlungstage. Folglich wird Rituximab an einem und Bendamustin an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht (4, 6).

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

Behandlungsmodus Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Rituximab wird über 6 Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, jeweils mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG). Daraus ergeben sich insgesamt 12 Behandlungstage (4, 7).

Der Kombinationspartner Rituximab wird an Tag 0² des ersten Zyklus mit 375 mg/m² KOF, ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF gegeben. Insgesamt fallen dadurch 6 Behandlungstage an. Daraus resultiert die Gabe von Rituximab an einem und von Chlorambucil an zwei Tagen eines jeden Zyklus (4, 7).

Behandlungsmodus Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab wird über 6 Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 verabreicht, und jeweils mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG gegeben. Daraus ergeben sich insgesamt 12 Behandlungstage (2, 7).

Obinutuzumab wird im ersten Zyklus an 4 Behandlungstagen gegeben. Für die erste Gabe werden 1.000 mg auf zwei Behandlungen verteilt und somit zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Diese beiden Gaben können auf einen oder zwei Tage verteilt werden. Die Behandlungen 3 und 4 mit Obinutuzumab werden im Rahmen des ersten Zyklus an Tag 8 und 15 mit je 1.000 mg gegeben. In den darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 werden jeweils 1.000 mg Obinutuzumab am ersten Tag eines jeden Zyklus verabreicht, sodass daraus insgesamt 9 Gaben an maximal 9 Behandlungstagen resultieren (2, 7).

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

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			
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax			
1. Jahr			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	420 mg täglich	365
Venetoclax		<u>Zyklus 1-3:</u> Lediglich Gabe von Ibrutinib <u>Zyklus 4:</u> Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg <u>Ab Zyklus 5:</u> 400 mg täglich	281
2. Jahr: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	420 mg täglich bis Abschluss Zyklus 15	55
Venetoclax		400 mg täglich bis Abschluss Zyklus 15	55

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ibrutinib			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 375 mg/m ² KOF (50 mg/m ² KOF an Tag 1 und 325 mg/m ² KOF an Tag 2) <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	7
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	Kontinuierlich (420 mg täglich)	365
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FCR			
Fludarabin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 25 mg/m ² KOF	18
Cyclophosphamid		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 - 3:</u> 250 mg/m ² KOF	18
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6,</u> <u>Tag 1 und 2:</u> 70 mg/m ² KOF	12
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6,</u> <u>Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	12
Rituximab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1, Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Zyklus 1 - 6, Tag 1 und 15:</u> 0,5 mg/kg KG	12
Obinutuzumab		6 Behandlungszyklen à 28 Tage <u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	9
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax				
1. Jahr				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Venetoclax		281	<u>Zyklus 1-3:</u> Lediglich Gabe von Ibrutinib <u>Zyklus 4:</u> Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg <u>Ab Zyklus 5:</u> 400 mg täglich	103.790 mg
2. Jahr: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	55	420 mg täglich bis Abschluss Zyklus 15	23.100 mg
Venetoclax		55	400 mg täglich bis Abschluss Zyklus 15	22.000 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Rituximab		7	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 375 mg/m ² KOF (50 mg/m ² KOF an Tag 1 und 325 mg/m ² KOF an Tag 2) x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Obinutuzumab		9	<u>In Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6, Tag 1:</u> 1.000 mg	8.000 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FCR				
Fludarabin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind	18	<u>Pro Gabe:</u> 25 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 47,5 mg	855 mg
Cyclophosphamid		18	<u>Pro Gabe:</u> 250 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 475 mg	8.550 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	12	<u>Pro Gabe:</u> 70 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 133 mg	1.596 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	12	<u>Pro Gabe:</u> 0,5 mg/kg KG x 77,0 kg = 38,5 mg	462 mg
Rituximab		6	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 950 mg	5.462,5 mg
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	12	<u>Pro Gabe:</u> 0,5 mg/kg KG x 77,0 kg = 38,5 mg	462 mg
Obinutuzumab		9	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1.000 mg (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) Tag 8 und 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1.000 mg	8.000 mg
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm.				

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

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (1, 8). Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die durchschnittliche Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die für sämtliche Berechnungen, wo erforderlich, angesetzt wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax

Ibrutinib wird für insgesamt 15 Zyklen (à 28 Tage) kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 420 mg verabreicht. Dies entspricht einer Filmtablette mit jeweils 420 mg Wirkstoff. Da es sich hierbei um eine zeitlich begrenzte Therapie handelt, liegt demzufolge der Jahresverbrauch im ersten Therapiejahr bei 153.300 mg und im zweiten Therapiejahr bei 23.100 mg (1).

Der Kombinationspartner Venetoclax wird ab dem vierten Behandlungszyklus für insgesamt zwölf Zyklen (à 28 Tage) gegeben. Die Dosierung für Venetoclax entspricht an Tag 1-7 des vierten Zyklus einer täglichen Gabe von 20 mg, an Tag 8-14 des vierten Zyklus 50 mg, an Tag 15-21 des vierten Zyklus 100 mg und an Tag 22-28 des vierten Zyklus 200 mg. Anschließend wird Venetoclax ab Tag 1 des 5. Zyklus bis zum Ende des 15. Zyklus einmal täglich in einer Menge von 400 mg verabreicht (1). Demzufolge ergibt sich für Venetoclax ein Jahresverbrauch von 103.790 mg pro Patient im ersten Behandlungsjahr und 22.000 mg im zweiten Behandlungsjahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

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

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Ibrutinib

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

Rituximab

Der Kombinationspartner Rituximab wird ab dem zweiten Behandlungszyklus (à 28 Tage) für insgesamt 6 Zyklen gegeben. Die Dosierung für Rituximab entspricht an Tag 1 des ersten Zyklus unter Rituximab einer Gabe von 50 mg/m² KOF und an Tag 2 325 mg/m² KOF, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus. Demzufolge ergibt sich für Rituximab ein Jahresverbrauch von 5.462,5 mg pro Patient. Dieser setzt sich zusammen aus insgesamt 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (4).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Ibrutinib

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

Obinutuzumab

Entsprechend der Fachinformation werden für die Kombinationstherapie insgesamt 8.000 mg verabreicht. Diese setzen sich zusammen aus 3.000 mg im ersten Zyklus sowie je 1.000 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (2).

FCR

Fludarabin

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

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird in jedem Zyklus mit 250 mg/m² KOF an Tag 1 - 3 verabreicht. Daraus ergibt sich bei insgesamt 18 Behandlungstagen pro Jahr ein Bedarf von 8.550 mg/Jahr/Patient, d. h. 475 mg pro Gabe (5).

Rituximab

Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen. Hieraus resultiert in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (4).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab*Bendamustin*

Gemäß DGHO-Leitlinie ist Bendamustin mit 70 mg/m² KOF in Kombination mit Rituximab an Tag 1 und 2 der Therapie einzusetzen. Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Bendamustin in Höhe von 1.596 mg. Dieser setzt sich aus 6 Zyklen zusammen, in denen jeweils zweimal 133 mg verabreicht werden (9).

Rituximab

Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen. Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (4).

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab*Chlorambucil*

Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg KG p. o. verabreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 462 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 38,5 mg pro Verabreichung zusammen (7).

Rituximab

Die empfohlene Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF verabreicht an Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen. Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in Höhe von 5.462,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus 712,5 mg im ersten Zyklus sowie je 950 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (4).

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab*Chlorambucil*

Chlorambucil wird in allen Zyklen an Tag 1 und 15 jeweils in einer Dosis von 0,5 mg/kg KG p. o. verabreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Chlorambucil in Höhe von 462 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 38,5 mg pro Verabreichung zusammen (7).

Obinutuzumab

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Therapie an maximal neun Behandlungstagen insgesamt 8.000 mg Obinutuzumab benötigt. Dies setzt sich zusammen aus 3.000 mg im ersten Zyklus sowie je 1.000 mg in den darauffolgenden fünf Zyklen (2).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax		
Ibrutinib	1.989,37 € (IMBRUVICA®, 140 mg, N1, 28 Filmtabletten)	1.987,60 € [1,77 €]
	3.921,12 € (IMBRUVICA®, 280 mg, N1, 28 Filmtabletten)	3.919,35 € [1,77 €]
	5.852,87 € (IMBRUVICA®, 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.851,10 € [1,77 €]
	7.784,62 € (IMBRUVICA®, 560 mg, N1, 28 Filmtabletten)	7.782,85 € [1,77 €]
Venetoclax	86,95 € (Venclyxto®, 10 mg, 14 Filmtabletten)	85,18 € [1,77 €]
	200,46 € (Venclyxto®, 50 mg, 7 Filmtabletten)	198,69 € [1,77 €]
	389,63 € (Venclyxto®, 100 mg, 7 Filmtabletten)	387,86 € [1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	767,97 € (Venclyxto [®] , 100 mg, 14 Filmtabletten)	766,20 € [1,77 €]
	5.926,27 € (Venclyxto [®] , 100 mg, 112 Filmtabletten)	5.924,50 € [1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ibrutinib		
Ibrutinib	1.989,37 € (IMBRUVICA [®] , 140 mg, N1, 28 Filmtabletten)	1.987,60 € [1,77 €]
	3.921,12 € (IMBRUVICA [®] , 280 mg, N1, 28 Filmtabletten)	3.919,35 € [1,77 €]
	5.852,87 € (IMBRUVICA [®] , 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.851,10 € [1,77 €]
	7.784,62 € (IMBRUVICA [®] , 560 mg, N1, 28 Filmtabletten)	7.782,85 € [1,77 €]
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab		
Ibrutinib	1.989,37 € (IMBRUVICA [®] , 140 mg, N1, 28 Filmtabletten)	1.987,60 € [1,77 €]
	3.921,12 € (IMBRUVICA [®] , 280 mg, N1, 28 Filmtabletten)	3.919,35 € [1,77 €]
	5.852,87 € (IMBRUVICA [®] , 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.851,10 € [1,77 €]
	7.784,62 € (IMBRUVICA [®] , 560 mg, N1, 28 Filmtabletten)	7.782,85 € [1,77 €]
Rituximab	717,18 € (Truxima [®] 100 mg, N2, 2 St.)	681,91 € [1,77 €; 33,50 €]
	1.777,30 € (Truxima [®] 500 mg, N1, 1 St.)	1.691,35 € [1,77 €; 84,18 €]
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		
Ibrutinib	1.989,37 € (IMBRUVICA [®] , 140 mg, N1, 28 Filmtabletten)	1.987,60 € [1,77 €]
	3.921,12 € (IMBRUVICA [®] , 280 mg, N1, 28 Filmtabletten)	3.919,35 € [1,77 €]
	5.852,87 € (IMBRUVICA [®] , 420 mg, N1, 28 Filmtabletten)	5.851,10 € [1,77 €]
	7.784,62 € (IMBRUVICA [®] , 560 mg, N1, 28 Filmtabletten)	7.782,85 € [1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Obinutuzumab	2.649,21 € (Gazyvaro® 1.000 mg, N1, 1 St.)	2.499,43 € [1,77 €; 148,01 €]
FCR		
Fludarabin	546,82 € (Fludara®, 50 mg/ml, N2, 5 St.)	519,64 € [1,77 €; 25,41 €]
Cyclophosphamid	84,41 € (Endoxan®, 500 mg, N2, 6 St.)	73,39 € [1,77 €; 3,47 €; 5,78 €]
Rituximab	717,18 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	681,91 € [1,77 €; 33,50 €]
	1777,30 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.691,35 € [1,77 €; 84,18 €]
Bendamustin in Kombination mit Rituximab		
Bendamustin	374,78 € (Bendamustin Accord®, 25 mg, N2, 5 St.)	355,76 € [1,77 €; 17,25 €]
	1.465,25 € (Bendamustin Accord®, 100 mg, N2, 5 St.)	1.394,48 € [1,77 €; 69,00 €]
Rituximab	717,18 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	681,91 € [1,77 €; 33,50 €]
	1.777,30 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.691,35 € [1,77 €; 84,18 €]
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		
Chlorambucil	36,54 € (Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten)	33,37 € [1,77 €; 1,40 €]
Rituximab	717,18 € (Truxima® 100 mg, N2, 2 St.)	681,91 € [1,77 €; 33,50 €]
	1.777,30 € (Truxima® 500 mg, N1, 1 St.)	1.691,35 € [1,77 €; 84,18 €]
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		
Chlorambucil	36,54 € (Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten)	33,37 € [1,77 €; 1,40 €]
Obinutuzumab	2.649,21 € (Gazyvaro® 1.000 mg, N1, 1 St.)	2.499,43 € [1,77 €; 148,01 €]
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7% gemäß § 130a Abs. 1, SGB V c: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V Abkürzungen: Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; St.: Stück, z.B.: zum Beispiel.		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 € den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand 01.12.2022) (10).

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax

Ibrutinib

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

140 mg (28 Stück): 1.989,37 € - 1,77 € = 1.987,60 €

280 mg (28 Stück): 3.921,12 € - 1,77 € = 3.919,35 €

420 mg (28 Stück): 5.852,87 € - 1,77 € = 5.851,10 €

560 mg (28 Stück): 7.784,62 € - 1,77 € = 7.782,85 €

Venetoclax

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

10 mg (14 Stück): 86,95 € - 1,77 € = 85,18 €

50 mg (7 Stück): 200,46 € - 1,77 € = 198,69 €

100 mg (7 Stück): 389,63 € - 1,77 € = 387,86 €

100 mg (14 Stück): 767,97 € - 1,77 € = 766,20 €

100 mg (112 Stück): 5.926,27 € - 1,77 € = 5.924,50 €

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.12.2022 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet (10).

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

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist auf 15 Zyklen begrenzt und somit innerhalb des 2. Behandlungsjahres beendet. Daher werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für einen Zeitraum von zwei Jahren dargestellt. Bei den zVT wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax (1. und 2. Jahr)				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-	-
Venetoclax		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-	-
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 - 6: 1	7
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	9

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
FCR				
Fludarabin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3	18
Cyclophosphamid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3	18
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	2	12
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	-	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	-	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-6: 1	9
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronische lymphatische Leukämie; etc.: et cetera; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.				

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

In der Tabelle 3-17 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (11), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für eine Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax fallen keine zusätzlichen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung zytostatikahaltiger Lösungen an.

Bei allen o. g. Präparaten der zVT, außer Chlorambucil und Ibrutinib, fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung zytostatikahaltiger Lösungen an. Die Kosten der zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) - Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 15.02.2022 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist. Analog für zytostatikahaltige, parenterale Lösungen sind 81,00 € abrechnungsfähig (11).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax (1. und 2. Jahr)			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-
Venetoclax		-	-

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ibrutinib			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	7 x 71,00 € = 497,00 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	9 x 71,00 € = 639,00 €
FCR			
Fludarabin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €
Cyclophosphamid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	18 x 81,00 € = 1.458,00 €
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €

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
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	12 x 81,00 € = 972,00 €
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	-	-
Rituximab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab			
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	-	-
Obinutuzumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	9 x 71,00 € = 639,00 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax					
1. Jahr					
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	76.274,05 €	-	-	76.274,05 €
+ Venetoclax		54.929,48 €	-	-	54.929,48 €
= Gesamtkosten		131.203,53 €			131.203,53 €
2. Jahr: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)					
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	11.493,35 €	-	-	11.493,35 €
+ Venetoclax		11.638,00 €	-	-	11.638,00 €
= Gesamtkosten		23.131,35 €			23.131,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	76.274,05 €	-	-	76.274,05 €
=Gesamtkosten		76.274,05 €	-	-	76.274,05 €

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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab					
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	76.274,05 €	-	-	76.274,05 €
+ Rituximab		19.627,73 €	-	497,00 €	20.124,73 €
= Gesamtkosten		95.901,78 €	-	497,00 €	96.398,78 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Ibrutinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL	76.274,05 €	-	-	76.274,05 €
+ Obinutuzumab		19.995,44 €	-	639,00 €	20.634,44 €
= Gesamtkosten		96.269,49 €	-	639,00 €	96.908,49 €
FCR					
Fludarabin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind	1.870,74 €	-	1.458,00 €	3.328,74 €
+ Cyclophosphamid		220,14 €	-	1.458,00 €	1.678,14 €
+ Rituximab		19.627,73 €	-	426,00 €	20.053,73 €
= Gesamtkosten		21.718,61 €	-	3.342,00 €	25.060,61 €

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
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	5.054,40 €	-	972,00 €	6.026,40 €
+ Rituximab		19.627,73 €	-	426,00 €	20.053,73 €
= Gesamtkosten		24.682,13 €	-	1.398,00 €	26.080,13 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	160,80 €	-	-	160,80 €
+ Rituximab		19.627,73 €	-	426,00 €	20.053,73 €
= Gesamtkosten		19.788,53 €	-	426,00 €	20.214,53 €

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
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Chlorambucil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	160,80 €	-	-	160,80 €
+ Obinutuzumab		19.995,44 €	-	639,00 €	20.634,44 €
= Gesamtkosten		20.156,24 €	-	639,00 €	20.795,24 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wurde die benötigte Anzahl an Tabletten/Infusionslösungen pro Jahr aus dem Jahresverbrauch ermittelt. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der gerundete Preis auf zwei Dezimalstellen pro Stück kalkuliert, der anschließend mit der Anzahl der Tabletten/Infusionslösungen pro Jahr multipliziert wurde. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen gerechnet.

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

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.851,10 €	153.300 mg	208,97 €	1. Jahr: 365 2. Jahr: 55	1. Jahr: 76.274,05 € 2. Jahr: 11.493,35 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
10 mg x 14	85,18 €	1. Jahr: 103.790 mg	6,08 €	1. Jahr: 14 2. Jahr: 0	1. Jahr: 85,12 € 2. Jahr: 0,00 €
50 mg x 7	198,69 €	2. Jahr: 22.000 mg	28,38 €	1. Jahr: 7 2. Jahr: 0	1. Jahr: 198,66 € 2. Jahr: 0,00 €
100 mg x 112	5.924,50 €		52,90 €	1. Jahr: 1033 2. Jahr: 220	1. Jahr: 54.645,70 € 2. Jahr: 11.638,00 €
					Gesamt 1. Jahr: 54.929,48 € Gesamt 2. Jahr: 11.638,00 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Ibrutinib wurde aufgrund der täglichen Dosierung von 420 mg der Netto-AVP der Packung 420 mg (28 Stück) in Höhe von 5.851,10 € zugrunde gelegt.

Der Kombinationspartner Venetoclax wird ab dem vierten Zyklus über insgesamt zwölf Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen. An Tag 1-7 des vierten Zyklus werden 20 mg verabreicht, an Tag 8-14 des vierten Zyklus werden 50 mg verabreicht, an Tag 15-21 des vierten Zyklus werden 100 mg verabreicht und an Tag 22-28 des vierten Zyklus werden 200 mg verabreicht. Daraus werden im ersten Zyklus eine 10 mg-Packung und eine 50 mg-Packung verbraucht. Ab dem fünften Zyklus werden täglich 400 mg gegeben, sodass im ersten Behandlungsjahr 1.033 Tabletten à 100 mg und im zweiten Behandlungsjahr 220 Tabletten à 100 mg verbraucht werden.

Zusatzkosten

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

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

Die GKV-Gesamtkosten in Höhe von 154.334,88 € teilen sich wie folgt über die beiden Behandlungsjahre auf: Im 1. Behandlungsjahr ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 131.203,53 € und im 2. Behandlungsjahr ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 23.131,35 €

Da die Therapie auf eine Gesamtbehandlungsdauer von 15 Zyklen begrenzt ist, ergeben sich im Anschluss daran keine weiteren Kosten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.851,10 €	153.300 mg	208,97 €	365	76.274,05 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 76.274,05 €

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.851,10 €	153.300 mg	208,97 €	365	76.274,05 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.691,35 €	5.462,5 mg	1.691,35 €	11	18.604,85 €
100 mg x 2	681,91 €		340,96 €	3	1.022,88 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Ibrutinib wurde aufgrund der täglichen Dosierung von 420 mg der Netto-AVP der Packung 420 mg (28 Stück) in Höhe von 5.851,10 € zugrunde gelegt.

Im ersten Zyklus werden bei einer KOF von 1,9 m² 712,5 mg Rituximab, 95 mg an Tag 1 des ersten Zyklus und 617,5 mg an Tag 2, benötigt. Daraus ergibt sich im ersten Zyklus ein Verbrauch von einmal 500 mg und dreimal 100 mg Rituximab. In den folgenden fünf Zyklen werden an Tag 1 jeweils 950 mg Rituximab verbraucht, d. h. je zweimal 500 mg Rituximab. Insgesamt werden demzufolge elfmal 500 mg und dreimal 100 mg Rituximab benötigt.

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 96.398,78 €

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
420 mg x 28	5.851,10 €	153.300 mg	208,97 €	365	76.274,05 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Ibrutinib wurde aufgrund der täglichen Dosierung von 420 mg der Netto-AVP der Packung 420 mg (28 Stück) in Höhe von 5.851,10 € zugrunde gelegt.

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
1.000 mg x 1	2.499,43 €	8.000 mg	2.499,43 €	8	19.995,44 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 96.908,49 €

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50 mg x 5	519,64 €	855 mg	103,93 €	18	1.870,74 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 6	73,39 €	8.550 mg	12,23 €	18	220,14 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.691,35 €	5.462,5 mg	1.691,35 €	11	18.604,85 €
100 mg x 2	681,91 €		340,96 €	3	1.022,88 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Im ersten Zyklus werden bei einer KOF von 1,9 m² 712,5 mg Rituximab benötigt. Daraus ergibt sich im ersten Zyklus ein Verbrauch von einmal 500 mg und dreimal 100 mg Rituximab. In den folgenden fünf Zyklen werden jeweils 950 mg Rituximab verbraucht, d. h. je zweimal 500 mg Rituximab. Insgesamt werden demzufolge elfmal 500 mg und dreimal 100 mg Rituximab benötigt. Diese Erläuterung zur Berechnung der Jahrestherapiekosten gilt für alle nachfolgenden Kombinationen mit der Substanz Rituximab.

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 25.060,61 € über 6 Zyklen.

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 5	1394,48 €	1.596 mg	278,90 €	12	3.346,80 €
25 mg x 5	355,76 €		71,15 €	24	1707,60 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

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

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.691,35 €	5.462,5 mg	1.691,35 €	11	18.604,85 €
100 mg x 2	681,91 €		340,96 €	3	1.022,88 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 26.080,13 € über 6 Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 50	33,37 €	462 mg	0,67 €	240	160,80 €

Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

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

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusions- lösung (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösung/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
500 mg x 1	1.691,35 €	5.462,5 mg	1.691,35 €	11	18.604,85 €
100 mg x 2	681,91 €		340,96 €	3	1.022,88 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 20.214,53 € über 6 Zyklen.

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 50	33,37 €	462 mg	0,67 €	240	160,80 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigende n Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Preis pro Infusionslösu ng in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions -lösung/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
1.000 mg x 1	2.499,43 €	8.000 mg	2.499,43 €	8	19.995,44 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

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

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 20.795,24 € über 6 Zyklen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax sind erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.5 auf insgesamt 3.227 - 3.280 Patienten geschätzt. Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergibt sich für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, welche FCR ungeeignet sind eine Populationsgröße von 327 Patienten.

Kontraindikation gemäß Fachinformation

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Ibrutinib kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden.

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

Für vollständige Informationen zu Kontraindikationen des Kombinationspartners Venetoclax schauen Sie in die Fachinformation (SmPC) von Venetoclax.

Rate an Therapieabbrüchen gemäß Fachinformation

Gemäß den Angaben in der Fachinformation brachen 6% von den 1.981 Patienten, deren B-Zell-Malignome mit Ibrutinib behandelt wurden, die Therapie primär aufgrund von Nebenwirkungen ab (1). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit Unsicherheit behaftet.

Ambulante und stationäre Versorgung

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigte, dass die antineoplastische Behandlung von Patienten mit CLL vorwiegend ambulant durchgeführt wurde (12, 13). Weniger als 1% der mit Chemotherapien behandelten CLL-Patienten wurden rein stationär behandelt. Ein Anteil von >99% in der ambulanten Behandlung wäre demnach auch für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zu erwarten.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der aufgeführten Arzneimittel sind gemäß Lauer-Taxe angegeben, zuletzt abgefragt am 01.12.2022 (10).

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: Dezember 2022. 2022.
2. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Gazyvaro®*. Stand: September 2022. 2022.
3. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®*. Stand: November 2018. 2018.
4. Celltrion Healthcare Hungary Kft. *Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: April 2022. 2022.
5. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: März 2021. 2021.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
7. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten*. Stand: Februar 2019. 2019.
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017*. 2018.
9. Accord Healthcare B.V. *Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Februar 2021. 2021.
10. Lauer-Fischer GmbH. *Lauer-Taxe online*. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 01.12.2022. 2022. <https://www.cgm.com/lauer-fischer>.
11. GKV Spitzenverband. *Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 15. Februar 2022*. 2022.
12. Tomeczkowski J, Leisten MK, Metin H, Khuen C, Fleischmann J, Tapprich C. *Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany*. ISPOR 17th Annual European Congress 2014.
13. Alba A, Pisch F. *Versorgungstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV*. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen; 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von IMBRUVICA® 140 mg, 280 mg, 420 mg und 560 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

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

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Dosierung

MCL

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des MCL beträgt 560 mg einmal täglich.

CLL und MW

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL und MW, entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination, beträgt 420 mg einmal täglich (für Details zu den Kombinationsregimen, siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit IMBRUVICA® soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. In Kombination mit Venetoclax zur Behandlung der CLL soll IMBRUVICA® als Einzelsubstanz für drei Zyklen (1 Zyklus entspricht 28 Tagen) verabreicht werden, gefolgt von 12 Zyklen IMBRUVICA® plus Venetoclax. Für vollständige Informationen zur Dosierung von Venetoclax schauen Sie in die Fachinformation (SmPC) von Venetoclax.

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

Dosisanpassungen

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Dosis von Ibrutinib soll bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren auf 280 mg einmal täglich reduziert werden.

Die Dosis von Ibrutinib soll bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich reduziert oder bis zu 7 Tage unterbrochen werden.

Bei Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz vom Grad 2, Herzrhythmusstörungen vom Grad 3, nichthämatologische Toxizitäten vom Grad ≥ 3 neu auftreten oder sich verschlechtern oder bei denen sich eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 entwickeln, muss die Behandlung mit IMBRUVICA® unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit IMBRUVICA® mit der empfohlenen Dosis gemäß der nachstehenden Tabellen wieder aufgenommen werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für nicht-kardiale Ereignisse sind in der Tabelle unten beschrieben:

Tabelle 3-37: Empfohlene Dosisanpassungen für nicht-kardiale Ereignisse

Ereignisse	Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW
Nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3 oder 4	Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
	Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Neutropenie mit Infektion oder Fieber Grad 3 oder 4	Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich
	Zum vierten Mal	IMBRUVICA® absetzen	IMBRUVICA® absetzen
Hämatologische Toxizitäten Grad 4			

* Bei Wiederaufnahme der Behandlung ist die gleiche oder eine niedrigere Dosis auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Bewertung empfohlen. Bei Wiederauftreten der Toxizität ist die Tagesdosis um 140 mg zu reduzieren.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für Ereignisse von Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 3-38: Empfohlene Dosisanpassung für Ereignisse von Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen

Ereignisse	Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW
Herzinsuffizienz Grad 2	Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
	Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich
	Zum dritten Mal	IMBRUVICA absetzen	
Herzrhythmusstörungen Grad 3	Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich [†]	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich [†]
	Zum zweiten Mal	IMBRUVICA absetzen	
Herzinsuffizienz Grad 3 oder 4	Zum ersten Mal	IMBRUVICA absetzen	
Herzrhythmusstörungen Grad 4			

[†] Vor Wiederaufnahme der Behandlung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten.

Vergessene Einnahme

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

Besondere Patientengruppen

Ältere

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

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit IMBRUVICA® behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance über 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Auf die Flüssigkeitszufuhr soll geachtet werden und die Serumkreatininspiegel sollen regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) soll IMBRUVICA® nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Daten einer Studie zu Leberfunktionsstörungen zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist die empfohlene Dosis 280 mg täglich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist die empfohlene Dosis 140 mg täglich. Die Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA® überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden. Eine Anwendung von IMBRUVICA® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen.

Schwere Herzerkrankungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen weder geöffnet noch zerkleinert oder zerkaut werden. IMBRUVICA® darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gegenanzeigen

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

Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBlutungsassozierte Ereignisse

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

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

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

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

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

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

Leukostase

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

Milzruptur

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

Infektionen

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

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

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

Hepatische Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten sind Fälle von Hepatotoxizität, Hepatitis B-Reaktivierung und Fälle von Hepatitis E, die chronisch sein können, aufgetreten. Leberversagen, einschließlich tödlicher Ereignisse, ist bei Patienten aufgetreten, die mit IMBRUVICA® behandelt wurden. Die Leberfunktion und der Virushepatitis-Status sollen vor Beginn der Behandlung mit IMBRUVICA® beurteilt werden. Patienten sollen während der Behandlung regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktionsparameter überwacht werden.

Wie klinisch indiziert, sollen Viruslast und serologische Tests auf infektiöse Hepatitis gemäß den lokalen medizinischen Richtlinien durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen hepatische Ereignisse diagnostiziert wurden, ist in Erwägung zu ziehen, einen Experten für Lebererkrankungen zur Behandlung hinzuzuziehen.

Zytopenien

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurde über behandlungsbedingte Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet. Daher soll das große Blutbild monatlich kontrolliert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten sind tödliche und schwere Herzrhythmusstörungen sowie Herzinsuffizienz aufgetreten. Patienten im fortgeschrittenen Alter, mit einem Score von ≥ 2 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oder kardialen Begleiterkrankungen können ein höheres Risiko von Ereignissen einschließlich plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse haben. Es wurde über Vorhofflimmern, Vorhofflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz berichtet, insbesondere bei Patienten mit akuten Infektionen oder kardialen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und vorbestehenden Herzrhythmusstörungen.

Vor Beginn der Behandlung mit IMBRUVICA® sollten eine angemessene klinische Anamnese der kardialen Vorerkrankungen und eine Beurteilung der Herzfunktion durchgeführt werden. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen einer klinischen Verschlechterung der Herzfunktion überwacht und klinisch betreut werden. Für Patienten, bei denen kardiovaskuläre Bedenken bestehen, sollten weitere Untersuchungen (z. B. EKG, Echokardiogramm) in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für kardiale Ereignisse ist vor Beginn der Behandlung mit IMBRUVICA® eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen; eine alternative Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

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

Bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen, sollen alternative Behandlungsoptionen zu IMBRUVICA® in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit IMBRUVICA® Vorhofflimmern entwickeln, soll eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko und bei denen keine Alternativen zu IMBRUVICA® geeignet sind, soll eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

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

Zerebrovaskuläre Vorfälle

Fälle von zerebrovaskulären Vorfällen, transienten ischämischen Attacken und ischämischen Schlaganfällen einschließlich Todesfällen wurden bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten mit und ohne gleichzeitiges Vorhofflimmern und/oder Bluthochdruck berichtet. Bei den Fällen mit berichteter Latenz lagen zwischen der Einleitung der Behandlung mit IMBRUVICA® und dem Auftreten zentraler ischämischer Gefäßerkrankungen in den meisten Fällen mehrere Monate (über 1 Monat in 78% und über 6 Monate in 44% der Fälle), was die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Patienten (siehe Abschnitt 4.4 Arrhythmie und Bluthochdruck und Abschnitt 4.8) betont.

Tumorlysesyndrom

Während der Therapie mit IMBRUVICA® wurde über Tumorlysesyndrome (TLS) berichtet. Risikopatienten für ein Tumorlysesyndrom sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorbelastung hatten. Patienten sind engmaschig zu überwachen und angemessene Vorsichtsmaßnahmen sind einzuleiten.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten wurde häufiger über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet als bei Patienten, die in gepoolten komparativen randomisierten Phase-III-Studien mit einem Komparator behandelt wurden. Die Patienten sind auf Anzeichen von nicht-melanozytärem Hautkrebs zu überwachen.

Hypertonie

Bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten traten Fälle von Hypertonie auf (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck soll bei mit IMBRUVICA® behandelten Patienten regelmäßig kontrolliert werden und während der Behandlung mit IMBRUVICA® soll bei Bedarf eine antihypertensive Therapie initiiert oder eine bereits bestehende antihypertensive Therapie angepasst werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren und IMBRUVICA® kann zu einer gesteigerten Ibrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für Toxizitäten führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4 Induktoren zu einer verminderten IMBRUVICA®-Exposition und somit zu einem Risiko für mangelnde Wirksamkeit führen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA® mit starken CYP3A4-Inhibitoren und starken oder mäßigen CYP3A4-Induktoren möglichst vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko deutlich überwiegt. Falls ein CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA® überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Wenn ein CYP3A4 Induktor angewendet werden muss, sollen Patienten engmaschig auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit von IMBRUVICA® überwacht werden.

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen in gebärfähigem Alter müssen während der Einnahme von IMBRUVICA® eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

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

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem sehr starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{max} und AUC) um das 29- bzw. 24-Fache. Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass der starke CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin die AUC von Ibrutinib um den Faktor 14 erhöhen kann. Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die IMBRUVICA® zusammen mit einer Mahlzeit einnahmen, führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Voriconazol zu einer Erhöhung der C_{max} um das 6,7-Fache und der AUC um das 5,7-Fache. Starke CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazodon, Cobicistat, Voriconazol und Posaconazol) sollen vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA® für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren oder die Anwendung von IMBRUVICA® vorübergehend (für 7 Tage oder kürzer) zu unterbrechen. Patienten sollen engmaschig auf Toxizitäten überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosismodifikation zu beachten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren

Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die IMBRUVICA® zusammen mit einer Mahlzeit einnahmen, führte die gleichzeitige Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Erythromycin zu einer Erhöhung der C_{max} um das 3,4-Fache und der AUC um das 3,0-Fache. Wenn ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor (z.B. Fluconazol, Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Diltiazem, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil, Amiodaron und Dronedaron) indiziert ist, ist die Dosis von IMBRUVICA® für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 280 mg (zwei Kapseln) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren

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

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

und Bitterorangen vermieden werden, da diese mäßigen CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

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

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, senkte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{max} und AUC) um 92 bzw. 90%. Die gleichzeitige Anwendung starker oder mäßiger CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin) soll vermieden werden. Präparate, die Johanniskraut enthalten, sind während der Behandlung mit IMBRUVICA® kontraindiziert, da die Wirksamkeit vermindert sein kann. Es sollen alternative Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, die CYP3A4 weniger induzieren. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker oder mäßiger CYP3A4 Induktor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen mangelnder Wirksamkeit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Schwache Induktoren können zusammen mit IMBRUVICA® angewendet werden; dennoch sollen Patienten auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit überwacht werden.

Die Löslichkeit von Ibrutinib ist pH abhängig und bei einem höheren pH-Wert geringer. Bei nüchternen gesunden Probanden, die über 5 Tage 40 mg Omeprazol einmal täglich eingenommen haben, wurde nach Gabe einer Einzeldosis von 560 mg Ibrutinib ein niedrigerer C_{max} Wert beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt keine Hinweise darauf, dass der niedrigere C_{max} Wert eine klinische Bedeutung hat, und Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z.B. Protonenpumpenhemmer), wurden in den Zulassungsstudien ohne Einschränkungen angewendet.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

Ibrutinib ist in vitro ein P-gp- und ein Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Inhibitor. Da keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ibrutinib nach einer therapeutischen Dosierung intestinales P gp und BCRP hemmt. Um die Möglichkeit einer Wechselwirkung im Gastrointestinaltrakt zu minimieren, sollen orale P-gp oder BCRP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie Digoxin oder Methotrexat mindestens 6 Stunden vor oder nach IMBRUVICA® eingenommen werden. Ibrutinib kann auch BCRP in der Leber hemmen und die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die dem BCRP-vermittelten hepatischen Efflux unterliegen, wie Rosuvastatin.

In Studien mit Ibrutinib (420 mg) in Kombination mit Venetoclax (400 mg) bei CLL-Patienten wurde eine Erhöhung der Venetoclax-Exposition (etwa um das 1,8 fache, basierend auf der AUC) im Vergleich zu den Daten der Monotherapie mit Venetoclax beobachtet.

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit B Zell-Malignomen hatte eine einzelne Dosis von 560 mg Ibrutinib keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition des CYP3A4 Substrats Midazolam. In derselben Studie hatte eine zweiwöchige Behandlung

mit Ibrutinib in einer täglichen Dosis von 560 mg keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik der oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), des CYP3A4 Substrats Midazolam oder des CYP2B6 Substrats Bupropion.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann IMBRUVICA® zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen müssen während der Einnahme von IMBRUVICA® und bis zu 3 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme von IMBRUVICA® und bis drei Monate nach Beenden der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

IMBRUVICA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von IMBRUVICA® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibrutinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit IMBRUVICA unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die Reproduktionsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, die eine maximale Dosis von bis zu 100 mg/kg pro Tag (Humane Äquivalenzdosis [HED] 16 mg/kg pro Tag) erhielten (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Erfahrungen zu Auswirkungen von Ibrutinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IMBRUVICA® hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die IMBRUVICA® einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Diarrhö, Neutropenie, muskuloskelettale Schmerzen, Blutungen (z.B. Blutergüsse), Hautausschlag, Übelkeit, Thrombozytopenie,

Arthralgie und Infektion der oberen Atemwege. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ($\geq 5\%$) waren: Neutropenie, Lymphozytose, Thrombozytopenie, Hypertonie und Pneumonie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.981 Patienten, die mit IMBRUVICA® in vier klinischen Phase-II-Studien und acht randomisierten Phase-III-Studien behandelt wurden sowie auf Erfahrungen nach Markteinführung. Patienten mit einem MCL erhielten in klinischen Studien 560 mg IMBRUVICA® einmal täglich und Patienten mit einer CLL oder einem MW erhielten in klinischen Studien 420 mg IMBRUVICA® einmal täglich. Alle Patienten in klinischen Studien erhielten IMBRUVICA® bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit, mit Ausnahme der Studien mit IMBRUVICA® in Kombination mit Venetoclax, bei denen die Patienten eine zeitlich befristete Therapie erhielten (Studien CLL3011 und PCYC-1142-CA). Die mediane Dauer der Behandlung mit IMBRUVICA® im gepoolten Datensatz betrug 14,7 Monate. Die mediane Behandlungsdauer bei CLL/SLL betrug 14,7 Monate (bis zu 52 Monate); bei MCL betrug sie 11,7 Monate (bis zu 28 Monate); bei MW betrug sie 21,6 Monate (bis zu 37 Monate).

Nebenwirkungen bei Patienten, deren B-Zell-Malignome mit Ibrutinib behandelt wurden, und Nebenwirkungen nach Markteinführung sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3-39: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit B Zell-Malignomen in klinischen Studien oder während der Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden[†]

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen	Alle Grade (%)	Grad ≥3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie*#	12	7
		Infektion der oberen Atemwege	21	1
		Infektion der Haut*	15	2
	Häufig	Sepsis*#	3	3
		Harnwegsinfektion	9	1
		Sinusitis*	9	1
	Gelegentlich	Kryptokokken-Infektionen*	<1	0
		Pneumocystis-Infektionen*#	<1	<1
		Aspergillus-Infektionen*	<1	<1
Hepatitis-B-Reaktivierung@#		<1	<1	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Nicht-melanozytärer Hautkrebs*	5	1
		Basalzellkarzinom	3	<1
		Plattenepithelzellkarzinom	1	<1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie*	39	31
		Thrombozytopenie*	29	8
		Lymphozytose*	15	11
	Häufig	Febrile Neutropenie	4	4
		Leukozytose	4	4
	Selten	Leukostasesyndrom	<1	<1
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Interstitielle Lungenerkrankung*#	2	<1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperurikämie	9	1
	Gelegentlich	Tumorlysesyndrom	1	1
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel	12	<1
		Kopfschmerz	19	1
	Häufig	Periphere Neuropathie*	7	<1
	Gelegentlich	Zerebrovaskulärer Vorfall#	<1	<1
		Transitorische ischämische Attacke	<1	<1
	Ischämischer Schlaganfall#	<1	<1	
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen	6	0
	Gelegentlich	Augenblutung [‡]	<1	0

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen	Alle Grade (%)	Grad ≥3 (%)
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz ^{*,#} Vorhofflimmern	2 7	1 4
	Gelegentlich	Ventrikuläre Tachyarrhythmie ^{*,#} Herzstillstand [#]	1 <1	<1 <1
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Blutung ^{*,#} Bluterguss [*] Hypertonie [*]	35 27 18	1 <1 8
	Häufig	Nasenbluten Petechien	9 7	<1 0
	Gelegentlich	Subdurales Hämatom [#]	1	<1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö Erbrechen Stomatitis [*] Übelkeit Obstipation Dyspepsie	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 <1 <1
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberversagen ^{*,#}	<1	<1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag [*]	34	3
	Häufig	Urtikaria Erythem Onychoklasie	1 3 4	<1 <11 0
	Gelegentlich	Angioödem Pannikulitis [*] Neutrophile Dermatosen [*]	<1 <1 <1	<1 <1 <1
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom	<1	<1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie Muskelspasmen Muskuloskelettale Schmerzen [*]	24 15 36	2 <1 3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber Periphere Ödeme	19 16	1 1
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Blutkreatininspiegel	10	<1

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen	Alle Grade (%)	Grad ≥3 (%)
†	Häufigkeiten sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.			
*	Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.			
‡	In manchen Fällen mit Sehverlust verbunden.			
#	Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.			
@	Für die Auswahl wurde der Term auf niedrigster Ebene (Lower level term, LLT) verwendet.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Von den 1.981 Patienten, deren B-Zell-Malignome mit IMBRUVICA® behandelt wurden, brachen 6% die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese schlossen Pneumonien, Vorhofflimmern, Neutropenie, Hautausschlag, Thrombozytopenie und Blutungen ein. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei etwa 8% der Patienten auf.

Ältere

Von den 1.981 Patienten, die mit IMBRUVICA® behandelt wurden, waren 50% 65 Jahre oder älter. Pneumonien vom Grad 3 oder höher (bei 11% der Patienten ≥65 Jahre versus 4% der Patienten <65 Jahre) und Thrombozytopenien vom Grad 3 oder höher (bei 11% der Patienten ≥65 Jahre versus 5% der Patienten <65 Jahre) traten häufiger bei älteren mit IMBRUVICA® behandelten Patienten auf.

Langzeitsicherheit

Die Sicherheitsdaten der Langzeitbehandlung mit IMBRUVICA® über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren von 1.284 Patienten (CLL/SLL nicht vorbehandelt n=162, CLL/SLL rezidiviert/refraktär n=646, rezidiviertes/refraktäres MCL n=370 und MW n=106) wurden analysiert. Die mediane Behandlungsdauer bei CLL/SLL betrug 51 Monate (Bereich: 0,2 bis 98 Monate), wobei 70% bzw. 52% der Patienten länger als 2 Jahre bzw. 4 Jahre behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer bei MCL betrug 11 Monate (Bereich: 0 bis 87 Monate), wobei 31% bzw. 17% der Patienten länger als 2 Jahre bzw. 4 Jahre behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer bei MW betrug 47 Monate (Bereich: 0,3 bis 61 Monate), wobei 78% bzw. 46% der Patienten länger als 2 Jahre bzw. 4 Jahre behandelt wurden. Das allgemein bekannte Sicherheitsprofil der Patienten, die IMBRUVICA® erhielten, war mit Ausnahme vermehrt auftretender Hypertonie konsistent, wobei keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. Die Prävalenz für Hypertonie Grad 3 oder höher betrug 4% (Jahr 0-1), 7% (Jahr 1-2), 9% (Jahr 2-3), 9% (Jahr 3-4) und 9% (Jahr 4-5). Die Gesamtinzidenz für den 5-Jahres-Zeitraum betrug 11%.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-KiesingerAllee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IIb Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IIb Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (1).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Maßnahmen zur Risikominimierung von IMBRUVICA® 140 mg, 280 mg, 420 mg und 560 mg Filmtabletten sind dem behördlich genehmigten EU-Risk-Management-Plan entnommen (2).

Tabelle 3-40: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Hämorrhagie	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 Warnung vor der gleichzeitigen Einnahme von Warfarin oder anderen Vitamin K-Antagonisten mit IMBRUVICA®, Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate zu vermeiden, Ratschläge zur Anwendung von Ibrutinib bei Patienten, die andere Antikoagulanzen oder Arzneimittel, die Thrombozytenaggregation hemmen, und Ratschläge zur Anwendung vor oder nach einer	Gezielte Nachverfolgung durch Fragebögen Analyse der Gesamtheit randomisierter, kontrollierter, klinischer Daten aus klinischen Studien Abschlussbericht: 3. Quartal 2022

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Operation, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</p> <p>Warnung bei Patienten mit früheren, ungewöhnlichen Blutergüssen oder Blutungen und Hinweis zur gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, sind in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	
Hepatotoxizität (einschließlich Leberversagen)	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen zur Bewertung der Leberfunktion und des Virushepatitis-Status vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib und regelmäßige Überwachung auf Veränderungen der Leberfunktionsparameter während der Behandlung sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</p> <p>Eine Empfehlung bei Patienten, bei denen hepatische Ereignisse diagnostiziert wurden, einen Experten für Lebererkrankungen für das Behandlungsmanagement hinzuzuziehen, wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</p> <p>Warnung für Patienten mit Leberproblemen wird in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	Gezielte Nachverfolgung durch Fragebögen
Vorhofflimmern	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen bezüglich einer klinischen Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen und der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib, eine Überwachung auf Anzeichen einer klinischen Verschlechterung der Herzfunktion und eine klinische Betreuung während der Behandlung und klinisch betreut werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p>	Keine

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Eine Empfehlung bezüglich weiterer Untersuchungen (z. B. EKG, Echokardiogramm) bei Patienten mit kardiovaskulären Bedenken wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für kardiale Ereignisse, einschließlich des Inbetrachtziehens einer alternativen Behandlung, wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Empfehlungen zur Überwachung und zum Umgang mit Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen, und Patienten, die Vorhofflimmern während der Therapie mit Ibrutinib entwickeln, werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung für Patienten mit unregelmäßigen Herzschlägen in der Vergangenheit, wird in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation gegeben.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	
Ventrikuläre Arrhythmien	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4, and 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen bezüglich einer klinischen Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen und der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib, eine Überwachung auf Anzeichen einer klinischen Verschlechterung der Herzfunktion und eine klinische Betreuung während der Behandlung und klinisch betreut werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung bezüglich weiterer Untersuchungen (z. B. EKG, Echokardiogramm) bei Patienten mit kardiovaskulären Bedenken wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p>	Keine

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Eine Empfehlung für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für kardiale Ereignisse, einschließlich des Inbetrachtziehens einer alternativen Behandlung, wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Empfehlungen zur Überwachung und zum Umgang mit Patienten, die Anzeichen und/oder Symptome einer ventrikuläre Tachyarhythmien entwickeln (einschließlich einer Behandlungsunterbrechung) entwickeln, werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung für Patienten mit unregelmäßigen Herzschlägen in der Vergangenheit, wird in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation gegeben.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	
Hypertonie	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4, and 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen zum Bluthochdruckmanagement und dem Umgang mit Patienten mit erhöhtem Blutdruck werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	Keine
Ischämischer Schlaganfall	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4, and 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls werden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	Gezielte Nachverfolgung durch Fragebögen
Herzinsuffizienz	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4, and 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen bezüglich einer klinischen Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen und der</p>	Gezielte Nachverfolgung durch Fragebögen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib, eine Überwachung auf Anzeichen einer klinischen Verschlechterung der Herzfunktion und eine klinische Betreuung während der Behandlung und klinisch betreut werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung bezüglich weiterer Untersuchungen (z. B. EKG, Echokardiogramm) bei Patienten mit kardiovaskulären Bedenken wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für kardiale Ereignisse, einschließlich des Inbetrachtziehens einer alternativen Behandlung, wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Empfehlungen zur Überwachung und zum Umgang mit Patienten, die Anzeichen und/oder Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln, werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Warnungen für Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz in der Vergangenheit oder mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz, werden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation gegeben.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	
Wichtige potentielle Risiken		
Progressive multifokale Leokoenzephalopathie (PML)	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitte 2</p> <p>Empfehlungen zum Umgang mit Patienten mit einer vermuteten PML werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Anzeichen und Symptome einer PML werden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	Gezielte Nachverfolgung durch Fragebögen für PML

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
Infektionen (einschließlich virale Re-Aktivierung)	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen zu präventiven Maßnahmen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen und zur Überwachung und zum Umgang mit Infektionen werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung zur Viruslast und serologischen Testung auf infektiöse Hepatitis wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Warnung für Patienten, die eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder haben wird in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	Keine
Herzrhythmusstörungen (ausschließlich Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien)	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.1</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen bezüglich einer klinischen Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen und der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib, eine Überwachung auf Anzeichen einer klinischen Verschlechterung der Herzfunktion und eine klinische Betreuung während der Behandlung und klinisch betreut werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung bezüglich weiterer Untersuchungen (z. B. EKG, Echokardiogramm) bei Patienten mit kardiovaskulären Bedenken wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für kardiale Ereignisse, einschließlich des Inbetrachtziehens einer alternativen Behandlung, wird in</p>	Keine

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Warnung für Patienten mit unregelmäßigen Herzschlägen in der Vergangenheit, wird in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	
Andere Malignitäten (ausschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs)	Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerwiegender Herzerkrankung	<p>Fachinformation Abschnitte 4.4, and 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Empfehlungen bezüglich einer klinischen Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen und der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib, eine Überwachung auf Anzeichen einer klinischen Verschlechterung der Herzfunktion und eine klinische Betreuung während der Behandlung und klinisch betreut werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung bezüglich weiterer Untersuchungen (z. B. EKG, Echokardiogramm) bei Patienten mit kardiovaskulären Bedenken wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Empfehlung für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für kardiale Ereignisse, einschließlich des Inbetrachtziehens einer alternativen Behandlung, wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Empfehlungen zur Überwachung und zum Umgang mit Patienten, die Anzeichen und/oder Symptome einer ventrikuläre Tachyarhythmien entwickeln (einschließlich einer Behandlungsunterbrechung)</p>	Keine

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>entwickeln, werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Empfehlungen zur Überwachung und zum Umgang mit Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen, und Patienten, die Vorhofflimmern während der Therapie mit Ibrutinib entwickeln, werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Eine Warnung für Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz wird in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation gegeben.</p> <p>Rechtlicher Status: nur als ärztliche Verschreibung</p>	

Tabelle 3-41: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Zusätzliche risikominimierende Maßnahme 1	
Rote Hand Brief (DHPC) wird an alle EU-Mitgliedsstaaten versendet	
Ziel	<p>Ziel dieses DHPC ist es, das Bewusstsein für die folgenden wichtigen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Ibrutinib zu schärfen und Leitlinien für den Umgang mit diesen Risiken bereitzustellen:</p> <p>Wichtige identifizierte Risiken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorhofflimmern - Ventrikuläre Arrhythmien - Herzinsuffizienz <p>Wichtige potenzielle Risiken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzrhythmusstörungen (ausschließlich Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien) <p>Fehlende Informationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwendung bei Patienten mit schwerwiegender Herzerkrankung
Rationale	Die Rationale für diesen DHPC ist es, die verschreibenden Ärzte über wichtige kardiale Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Ibrutinib zu informieren, Hintergrundinformationen und Empfehlungen zum Umgang mit diesen Risiken zu geben und die Aufmerksamkeit der verschreibenden Ärzte auf die neuen Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlimmernden Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz zu lenken.
Zielgruppe und Verteilung	Hämatologen, Onkologen, Kardiologen und andere relevante Zielgruppen wie Krankenhausapotheker, wie auf nationaler Ebene vereinbart.
Evaluierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Überwachungssysteme dienen der Erkennung von Sicherheitssignalen auf der Grundlage von Melderaten und -trends für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Darüber hinaus werden Trendanalysen von Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen im Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)/Periodic Safety Update Report (PSUR) monitoriert. Die Bewertungen werden am Ende jedes PBRER/PSUR -Berichtsintervalls durchgeführt. Konstante oder rückläufige AE-Melderaten und Trends aus den Sicherheitsdaten nach der Markteinführung sind die Kriterien für den Erfolg.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung von Ibrutinib wurden der Fachinformation von IMBRUVICA® entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen der Zusammenfassung des RMP sowie dem EU-RMP für Ibrutinib (2, 3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: Dezember 2022.* 2022.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) IMBRUVICA (Ibrutinib). Stand: November 2022.* 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). *CHMP extension of indication variation assessment report IMBRUVICA.* 2022.

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 3-42 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 3-42 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 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Entfällt

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-42 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 3-42 bei.

Entfällt

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

Entfällt

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

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

Entfällt

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Entfällt