

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Idelalisib (Zydelig[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A (Ergänzung)

Chronisch lymphatische Leukämie

Nachgereichte Unterlagen zu den am 23.09.2014
eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Stand: 28.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3-Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	5
1.1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.1-Angaben zur Behandlungsdauer.....	5
1.1.2 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.2-Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	8
1.1.3 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.3-Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
1.1.4 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.4-Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	13
1.1.5 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.5-Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	30
1.1.6 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.8-Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	6
Tabelle 1-2: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	8
Tabelle 1-3: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	9
Tabelle 1-4: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 1-5: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	14
Tabelle 1-6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	21
Tabelle 1-7: Prämedikation - Kosten pro Anwendung.....	23
Tabelle 1-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	23
Tabelle 1-9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Clb-R	Chlorambucil + Rituximab
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
FCM-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab
FC-R	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FR	Fludarabin + Rituximab
IU	International Unit
LDH	Laktatdehydrogenase
PC-R	Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Modul 3 – Nachgereichte Angaben zu den am 23.09.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Der G-BA hat die Gilead Sciences GmbH mit dem Schreiben vom 23.10.2014 darauf hingewiesen, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Idelalisib nicht alle nach dem 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden. Mit dem vorliegenden Dokument kommt die Gilead Sciences GmbH der Aufforderung des G-BA nach, die fehlenden Unterlagen nachzureichen.

1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3-Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Folgenden werden ergänzend die Kosten für die Therapieregime Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP), Chlorambucil + Rituximab (Clb+R), Fludarabin + Rituximab (FR), Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FC-R), Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab (FCM-R) und Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab (PC-R) dargestellt.

1.1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.1-Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-1 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 1-1: 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)
Teilpopulation 1				
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 3 Wochen	5 Tage je Zyklus
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	2 Tage je Zyklus
FR (Fludarabin + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	5 Tage je Zyklus
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	3 Tage je Zyklus (erster Zyklus: 4)
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 4 Wochen	3 Tage je Zyklus
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)		in Zyklen	6 Behandlungszyklen von 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<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>				

CLL = Chronisch lymphatische Leukämie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-1 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Teilpopulation 1

Behandlungsmodus Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP)

Die Kombinationstherapie R-CHOP setzt sich aus sechs intravenösen Gaben von 375 mg/m² Rituximab und sechs Zyklen CHOP, welche alle drei Wochen gegeben werden, zusammen. Die intravenöse Gabe von Rituximab erfolgt an Tag 1 und Tag 6 vor dem CHOP-Zyklus sowie jeweils zwei Tage vor dem dritten und vierten CHOP-Zyklus und 134 und 141 Tage nach dem sechsten CHOP-Zyklus. Jeder CHOP-Zyklus beinhaltet die intravenöse Gabe von

750 mg/m² Cyclophosphamid, 50 mg/m² Doxorubicin und 1,4 mg/m² Vincristin an Tag 1. Bei Vincristin ist eine Maximaldosis von 2,0 mg zu berücksichtigen. Zusätzlich werden 100 mg/m² Prednison an den ersten fünf Tagen oral verabreicht. Die Zykluslänge beträgt drei Wochen [1].

Behandlungsmodus Chlorambucil + Rituximab (Clb+R)

Die Kombinationstherapie Clb+R setzt sich aus einer oralen Gabe von 0,5mg/kg Chlorambucil an den Tagen 1 und 15 und der intravenösen Gabe von Rituximab zusammen. Während des ersten Zyklus wird Rituximab in einer Konzentration von 375 mg/m² am Tag 1 verabreicht; in den folgenden Zyklen werden 500 mg/m² am Tag 1 gegeben. Die Zykluslänge beträgt vier Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [2].

Behandlungsmodus Fludarabin + Rituximab (FR)

Die Kombinationstherapie FR setzt sich aus einer intravenösen Gabe von 25 mg/m² Fludarabin an den Tagen 1-5 und der intravenösen Gabe von Rituximab zusammen. Während des ersten Zyklus wird Rituximab in einer Konzentration von 375 mg/m² an den Tagen 1 und 4 verabreicht; in den folgenden Zyklen werden 375 mg/m² am Tag 1 gegeben. Die Zykluslänge beträgt vier Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [3].

Behandlungsmodus Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FC-R)

Die Kombinationstherapie FC-R setzt sich aus einer intravenösen Gabe von 25 mg/m² Fludarabin gefolgt von 250 mg/m² Cyclophosphamid an den Tagen 1-3 und der intravenösen Gabe von Rituximab zusammen. Während des ersten Zyklus wird Rituximab in einer Konzentration von 375 mg/m² am Tag 0 verabreicht; in den folgenden Zyklen werden 500 mg/m² am Tag 1 gegeben. Die Zykluslänge beträgt vier Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [4].

Behandlungsmodus Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab (FCM-R)

Die Kombinationstherapie FCM-R setzt sich aus einer intravenösen Gabe von 25 mg/m² Fludarabin gefolgt von 150 mg/m² Cyclophosphamid an den Tagen 1-3, der intravenösen Gabe von Mitoxantron (6 mg/m²) am Tag 1 und der intravenösen Gabe von Rituximab zusammen. Während des ersten Zyklus wird Rituximab in einer Konzentration von 375 mg/m² am Tag 1 verabreicht; in den folgenden Zyklen werden 500 mg/m² gegeben. Die Zykluslänge beträgt vier Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [5].

Behandlungsmodus Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab (PC-R)

Die Kombinationstherapie PC-R setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 4 mg/m² Pentostatin, 600 mg/m² Cyclophosphamid und 375 mg/m² Rituximab. Die Gabe von Rituximab erfolgt nur in den Zyklen 2-6. Die Zykluslänge beträgt drei Wochen und es werden bis zu sechs Zyklen verabreicht [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-2 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 1-1). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-2: 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)
Teilpopulation 1			
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	in Zyklen	30
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		in Zyklen	12
FR (Fludarabin + Rituximab)		in Zyklen	30
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		in Zyklen	19
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		in Zyklen	18
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)		in Zyklen	6
<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>			

CLL = Chronisch lymphatische Leukämie

1.1.2 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.2-Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-3 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-3: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teilpopulation 1				
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	30	Cyclophosphamid 750 mg/m ² + Doxorubicin 50 mg/m ² + Vincristin 1,4 mg/m ² (Maximaldosis 2 mg) an Tag 1, Prednison 100 mg/m ² an Tagen 1 bis 5, Rituximab 375 mg/m ² 2 x vor, 2 x während und 2 x nach dem CHOP Zyklus; 3 Wochen Zyklus	1.417,50 mg x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid) + 94,50 mg x 6 = 567 mg (Doxorubicin) + 2 mg x 6 = 12 mg (Vincristin) + 189 mg x 5 x 6 = 5.670 mg (Prednison) + 708,75 mg x 6 = 4.252,50 mg (Rituximab)
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		12	Chlorambucil 0,5mg/kg an den Tagen 1 und 15 + 375 mg/m ² Rituximab am Tag 1 im 1. Zyklus und 500 mg/m ² an Tag 1 in den folgenden Zyklen; 4 Wochen Zyklus	37,80 mg x 2 x 6 = 453,60 mg (Chlorambucil) + 708,75 mg + 5 x 945 mg = 5.433,75 mg (Rituximab)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FR (Fludarabin + Rituximab)		30	Fludarabin 25 mg/m ² /d an den Tagen 1-5 + 375 mg/m ² Rituximab an den Tagen 1 und 4 im 1. Zyklus und 375 mg/m ² an Tag 1 in den folgenden Zyklen; 4 Wochen Zyklus	47,25 mg x 5 x 6 = 1.417,50 mg (Fludarabin) + 708,75 mg x 7 = 4.961,25 mg (Rituximab)
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		19	Fludarabin 25 mg/m ² /d + Cyclophosphamid 250 mg/m ² /d an den Tagen 1-3 + Rituximab 375 mg/m ² an Tag 0 im ersten Zyklus und 500 mg/m ² an Tag 1 der folgenden Zyklen; 4 Wochen Zyklus	47,25 mg/ x 3 x 6 = 850,50 mg (Fludarabin) + 472,50 mg x 3 x 6 = 8.505 mg (Cyclophosphamid) + 708,75 mg + 5 x 945 mg = 5.433,75 mg (Rituximab)
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		18	Fludarabin 25 mg/m ² /d + Cyclophosphamid 150 mg/m ² /d an den Tagen 1-3 + Mitoxantron 6 mg/m ² an Tag 1 + Rituximab 375 mg/m ² an Tag 1 im ersten Zyklus und 500 mg/m ² an Tag 1 der folgenden Zyklen; 4 Wochen Zyklus	47,25 mg x 3 x 6 = 850,50 mg (Fludarabin) + 283,50 mg x 3 x 6 = 5.103 mg (Cyclophosphamid) + 11,34 mg x 6 = 68,04 mg (Mitoxantron) + 708,75 mg + 5 x 945 mg = 5.433,75 mg (Rituximab)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)		6	Pentostatin 4 mg/m ² + Cyclophosphamid 600 mg/m ² + Rituximab 375 mg/m ² an Tag 1 des 3 Wochen Zyklus; 1. Zyklus ohne Rituximab; 3 Wochen Zyklus	7,56 mg x 6 = 45,36 mg (Pentostatin) + 1.134 mg x 6 = 6.804 mg (Cyclophosphamid) + 708,75 mg x 5 = 3.543,75 mg (Rituximab)

CLL = Chronisch lymphatische Leukämie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Therapieschemata der aufgeführten Chemoimmuntherapien wurden den entsprechenden Studienpublikationen entnommen [1-6].

Da sich die verabreichte Dosierung der Chemoimmuntherapien auf die Körperoberfläche des Patienten bezieht, wird der Jahresdurchschnittsverbrauch eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 75,6 kg angegeben [7]. Die Körperoberfläche wurde mit Hilfe der DuBois-Formel berechnet:

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

Somit ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,89 m².

1.1.3 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.3-Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 1-4 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und

§ 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-4: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab		
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,71 € (2.044,49 € - 1,80 € - 155,98 €)
	Endoxan (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit je 500 mg zur Herstellung einer Injektionslsg.: 81,92 €	76,19 € (81,92 € - 1,80 € - 3,93 €)
	Doxorubicinhydrochlorid (Teva) N1 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 454,46 €	452,66 € (454,46 € - 1,80 €)
	Cellcristin (Cell Pharm GmbH) N3 10 Durchstechflaschen mit je 2 mg: 317,73 €	277,32 € (317,73 € - 1,80 € - 38,61 €)
	Prednison Hexal (Hexal) N3 100 Tabletten mit 20 mg: 26,51 €	24,71 € (26,51 € - 1,80 €)
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)	Leukeran® (Aspen) N2 50 Filmtabletten mit 2 mg: 137,42 €	66,83 € (137,42 € - 1,80 € - 68,79 €)
	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,71 € (2.044,49 € - 1,80 € - 155,98 €)
FR (Fludarabin + Rituximab)	Fludara® (Genzyme) N2 5 x 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.: 546,52 €	519,31 € (546,52 € - 1,80 € - 25,41 €)
	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,71 € (2.044,49 € - 1,80 € - 155,98 €)
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)	Fludara® (Genzyme) N2 5 x 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.: 546,52 €	519,31 € (546,52 € - 1,80 € - 25,41 €)
	Endoxan (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit je 500 mg zur Herstellung einer Injektionslsg.: 81,92 €	76,19 € (81,92 € - 1,80 € - 3,93 €)
	MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.886,71 € (2.044,49 € - 1,80 € - 155,98 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)	Fludara® (Genzyme) N2 5 x 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslsg.: 546,52 € Endoxan (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit je 500 mg zur Herstellung einer Injektionslsg.: 81,92 € Mitoxantron (Teva) N1 30 mg/15 ml Injektionslsg.: 347,79 € MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	519,31 € (546,52 € - 1,80 € - 25,41 €) 76,19 € (81,92 € - 1,80 € - 3,93 €) 330,01 € (347,79 € - 1,80 € - 15,98 €) 1.886,71 € (2.044,49 € - 1,80 € - 155,98 €)
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)	Nipent® (Hospira) N1 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslsg.: 1.168,98 € Endoxan (Baxter Oncology) N2 6 Durchstechflaschen mit je 500 mg zur Herstellung einer Injektionslsg.: 81,92 € MabThera® (Roche) N1 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.: 2.044,49 €	1.054,86 € (1.168,98 € - 1,80 € - 112,32 €) 76,19 € (81,92 € - 1,80 € - 3,93 €) 1.886,71 € (2.044,49 € - 1,80 € - 155,98 €)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der jeweiligen Therapie wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Oktober 2014 bzw. 1. oder 15. August 2014) entnommen [8]. Für die Berechnung der Preise wurden die größtmöglichen Packungen verwendet.

1.1.4 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.4-Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 1-5: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Teilpopulation 1				
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6		
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6		
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1		
		Harnsediment (EBM 32031)	1x/Zyklus	6		
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	1x/Zyklus	6		
		Nierenfunktion (EBM 32197) LDH (EBM 32075)	1x/Zyklus	6		
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6		
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	1x/Zyklus	6		
		Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
				Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2

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
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
FR (Fludarabin + Rituximab)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	1x/Zyklus	6
		Nierenfunktion (EBM 32197)	1x/Zyklus	6
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	1x/Zyklus	6
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	1x/Zyklus	6
		Nierenfunktion (EBM 32197)	1x/Zyklus	6
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	1x/Zyklus	6
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	1x/Zyklus	6
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1x/Zyklus	6
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)				

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
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1x/Zyklus	6
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	1x/Zyklus	6
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	1x vor Start der Therapie	1
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	1x/Zyklus	6
		Nierenfunktion (EBM 32197) Serumkreatinin (EBM 32066) Harnstoff (EBM 32056)	1x/Zyklus	6
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	1x/Zyklus	6

ALP = Alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CLL = Chronisch lymphatische Leukämie; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG = Elektrokardiogramm; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; LDH = Laktatdehydrogenase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 1.1.1 angegeben) heran.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe entnommen [9-17]. Die Anzahl der zusätzlich notwendigen Leistungen pro Jahr basiert auf den Angaben in Tabelle 1-1.

Angaben zur Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum vor jeder Infusion ist in der Fachinformation von Rituximab gefordert [14].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 1-5 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 1-6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 2h (EBM 01510)	50,85 €
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	32,42 €
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,35 €
Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,11-0,22 €
Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,15-0,37 €
Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung (einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration) (EBM 32120)	0,50 €
Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €
Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	29,88 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	0,25 €
Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	0,25 €
Bestimmung ALP (EBM 32068)	0,25 €
Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	0,25 €
EKG (EBM 33022)	34,04 €
Harnsediment (EBM 32031)	0,25 €
Funktionsprüfung der Nieren durch Bestimmung der Clearance mit mindestens drei quantitativ-chemischen Blut- oder Harnanalysen (EBM 32197)	10,00 €
Bestimmung LDH (EBM 32075)	0,25 €

ALP = Alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG = Elektrokardiogramm; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; LDH = Laktatdehydrogenase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zur Prämedikation

Die Fachinformation von Rituximab enthält keine spezifischen Angaben zur Dosierung der Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum [14]. Daher wird für die Anwendung vor Erhalt von Rituximab von der empfohlenen Einzeldosis für Paracetamol und Diphenhydramin ausgegangen. Die empfohlene Einzeldosis für Paracetamol für Erwachsene bzw. Patienten ab 43 kg beträgt 1-2 Tabletten (500-1.000 mg). Für Diphenhydramin beträgt die Einzeldosis bis zu 2 Ampullen (20-40 mg).

Pro Anwendung ergeben sich daher die in Tabelle 1-7 dargestellten Kosten.

Tabelle 1-7: Prämedikation - Kosten pro Anwendung

Wirkstoff	Wirkstärke [mg]	Dosierung /Stück [mg]	Einnahme/ Anwendung [Stück]	Preis*/ Packung	Menge/ Packung [Stück]	Preis/ Anwendung
Prämedikation (Rituximab)						
Paracetamol (Stada N3)	500-1.000	500	1-2	10,75 €	50	0,11-0,22 €
Diphenhydramin (Hevert Arzneimittel N2)	20-40	20	1-2	14,99 €	10	0,15-0,30 €

* Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Geben Sie in Tabelle 1-8 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 1-5 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 1-6 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Teilpopulation 1				
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)				
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € - 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € - 290.872,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € - 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € - 1,32 €	752,40 € - 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € - 2,22 €	1.026,00 € - 9.958,92 €
		Mechanisieretes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € - 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € - 24.673,00 €
		Harnsediment (EBM 32031)	1,50 €	1.710,00 € - 6.729,00 €
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	179,28 €	204.379,20 € - 804.250,08 €
		Nierenfunktion (EBM 32197) LDH (EBM 32075)	61,50 €	70.110 € - 275.889,00 €
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6,00 €	6.840,00 € - 26.916,00 €
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	204,24 €	232.833,60 € - 916.220,64 €
		Summe	871,22 € - 873,20 €	993.190,80 € - 3.912.156,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € - 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € - 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € - 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € - 1,32 €	752,40 € - 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € - 2,22 €	1.026,00 € - 9.958,92 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € - 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € - 24.673,00 €
		Summe	418,70 € - 420,68 €	477.318,00 € - 1.887.170,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
FR (Fludarabin + Rituximab)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € - 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € - 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € - 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € - 1,32 €	752,40 € - 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € - 2,22 €	1.026,00 € - 9.958,92 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € - 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € - 24.673,00 €
		Summe	418,70 € - 420,68 €	477.318,00 € - 1.887.170,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € - 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € - 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € - 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € - 1,32 €	752,40 € - 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € - 2,22 €	1.026,00 € - 9.958,92 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € - 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € - 24.673,00 €
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	179,28 €	204.379,20 € - 804.250,08 €
		Nierenfunktion (EBM 32197)	60,00 €	68.400,00 € - 269.160,00 €
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6,00 €	6.840,00 € - 26.916,00 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		Herzzustand EKG (EBM 33022)	204,24 €	232.833,60 € - 916.220,64 €
		Summe	868,22 € - 870,20 €	989.770,80 € - 3.903.717,20 €
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € - 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € - 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € - 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € - 1,32 €	752,40 € - 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € - 2,22 €	1.026,00 € - 9.958,92 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € - 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € - 24.673,00 €
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	179,28 €	204.379,20 € - 804.250,08 €
Nierenfunktion (EBM 32197)	60,00 €	68.400,00 € - 269.160,00 €		

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6,00 €	6.840,00 € - 26.916,00 €
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	204,24 €	232.833,60 € - 916.220,64 €
		Summe	868,22 € - 870,20 €	989.770,80 € - 3.903.717,20 €
		Praxisklinische Betreuung (EBM 01510)	305,10 €	347.814,00 € - 1.368.678,60 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	64,84 €	73.917,60 € - 290.872,24 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	38,70 €	44.118,00 € - 173.608,20 €
		Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	0,66 € - 1,32 €	752,40 € - 5.921,52 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	0,90 € - 2,22 €	1.026,00 € - 9.958,92 €
		Mechanisiertes Blutbild einschließlich Leukozyten- und Erythrozyten-Konzentration (EBM 32120)	3,00 €	3.420,00 € - 13.458,00 €
		Nachweis von HBsAg (EBM 32781)	5,50 €	6.270,00 € - 24.673,00 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax (EBM 34242)	179,28 €	204.379,20 € - 804.250,08 €
		Nierenfunktion (EBM 32197)	60,00 €	68.400,00 € - 269.160,00 €
		Leberfunktion ALT (GOT; EBM 32069) AST (GPT; EBM 32070) ALP (EBM 32068) Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6,00 €	6.840,00 € - 26.916,00 €
		Herzzustand EKG (EBM 33022)	204,24 €	232.833,60 € - 916.220,64 €
		Summe	868,22 € - 870,20 €	989.770,80 € - 3.903.717,20 €

ALT = Alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CLL = Chronisch lymphatische Leukämie; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG = Elektrokardiogramm; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; LDH = Laktatdehydrogenase

1.1.5 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.5-Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 1-9 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 1.1.1 bis 1.1.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 1-9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Teilpopulation 1			
Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)	Patienten mit rezidivierender/ refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	19.789,61 € - 19.688,05 €	22.560.155,40 € - 88.780.053,74 €
Clb+R (Chlorambucil + Rituximab)		21.506,66 € - 21.508,64 €	24.517.592,40 € - 96.487.759,04 €
FR (Fludarabin + Rituximab)		22.401,66 € - 22.403,64 €	25.537.892,40 € - 100.502.729,04 €
FC-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab)		23.927,84 € - 23.929,82 €	27.277.737,60 € - 107.349.172,52 €
FCM-R (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)		24.841,68 € - 24.843,66 €	28.319.515,20 € - 111.448.658,76 €
PC-R (Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab)		21.464,77 € - 21.466,75 €	24.469.837,80 € - 96.299.840,50 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

CLL = Chronisch lymphatische Leukämie

Jahrestherapiekosten Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP)

Bei der Anwendung Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 4.252,5 mg Rituximab verbraucht. Es werden 9 Packungen Rituximab (N1, 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslsg.) mit einem Gesamtpreis von 16.980,39 € (9 x 1.886,71 €) benötigt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Cyclophosphamid beträgt 8.505 mg. Pro Patienten pro Jahr werden daher 3 Packungen (N2, 6 Durchstechflaschen mit 500 mg) Cyclophosphamid verbraucht. Dies entspricht 228,57 € (3 x 76,19 €).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Doxorubicin beträgt 567 mg. Es werden im Jahr 3 Packungen Doxorubicin (N1, 2 mg/100ml Konzentrat) verwendet. Dies entspricht Kosten von 1.357,98 € (3 x 452,66 €).

Bei der Anwendung von Vincristin werden pro Patient pro Jahr 12,0 mg verbraucht. Es entstehen Kosten von 277,32 € (1 Packung Vincristin N3, 10 Durchstechflaschen mit je 2 mg).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Prednison beträgt 5.670 mg. Es werden 3 Packungen (N3, 100 Tabletten mit 20 mg) Prednison verbraucht. Dies entspricht Kosten in der Höhe von 74.13 € (3 x 24,71 €).

In der Summe betragen die Jahrestherapiekosten ohne zusätzliche GKV-Leistungen pro Patient 18.918,39 €.

Jahrestherapiekosten Chlorambucil + Rituximab (Clb+R)

Bei Anwendung von Chlorambucil in Kombination mit Rituximab werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 453,6 mg Chlorambucil verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 5 Packungen (N2, 50 Filmtabletten mit 2 mg) verbraucht, was Kosten von 334,15 € (5 x 66,83 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab beträgt 5.433,75 mg. Pro Jahr und Patient werden daher 11 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Es entstehen Kosten von 20.753,81 € (11 x 1.886,71 €).

In der Summe betragen die Jahrestherapiekosten ohne zusätzliche GKV-Leistungen pro Patient 21.087,96 €.

Jahrestherapiekosten Fludarabin + Rituximab (FR)

Bei Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Rituximab werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 1.417,50 mg Fludarabin verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 6 Packungen (N2, 5 x 50 mg) verbraucht, was Kosten von 3.115,86 € (6 x 519,31 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab beträgt 4.961,25 mg. Pro Jahr und Patient werden daher 10 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Es entstehen Kosten von 18.867,10 € (10 x 1.886,71 €).

In der Summe betragen die Jahrestherapiekosten ohne zusätzliche GKV-Leistungen pro Patient 21.982,96 €.

Jahrestherapiekosten Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FC-R)

Bei Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid + Rituximab werden pro Jahr pro Patient 850,50 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 4 Packungen (N2, 5 x 50 mg) verbraucht, was Kosten von 2.077,24 € (4 x 519,31 €) entspricht.

Bei Anwendung von Cyclophosphamid werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 8.505 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 3 Packungen (N2, 6 Durchstechflaschen zu 500 mg) verbraucht, was Kosten von 228,57 € (3 x 76,19 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in dieser Kombination liegt bei 5.433,75 mg pro Patient. Pro Jahr und Patient werden daher 11 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Es entstehen Kosten von 20.753,81 € (11 x 1.886,71 €).

Ohne zusätzliche GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten in der Summe pro Patient 23.059,62 €.

Jahrestherapiekosten Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab (FCM-R)

Bei Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab werden pro Jahr pro Patient 850,50 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 4 Packungen (N2, 5 x 50 mg) verbraucht, was Kosten von 2.077,24 € (4 x 519,31 €) entspricht.

Bei Anwendung von Cyclophosphamid werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 5.103 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 2 Packungen (N2, 6 Durchstechflaschen zu 500 mg) verbraucht, was Kosten von 152,38 € (2 x 76,19 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Mitoxantron in dieser Kombination liegt bei 68,04 mg pro Patient. Es wird daher pro Jahr 3 Packung (N1, 1 x 30 mg/15 mL) verbraucht, was Kosten von 990,03 € (3 x 330,01 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in dieser Kombination liegt bei 5.433,75 mg pro Patient. Pro Jahr und Patient werden daher 6 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Es entstehen Kosten von 20.753,81 € (11 x 1.886,71 €).

Ohne zusätzliche GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten in der Summe pro Patient 23.973,46 €.

Jahrestherapiekosten Pentostatin + Cyclophosphamid + Rituximab (PC-R)

Bei Anwendung von Pentostatin in Kombination mit Cyclophosphamid + Rituximab werden pro Jahr pro Patient 45,36 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 5 Packungen (N1, 1 x 10 mg) verbraucht, was Kosten von 5.274,3 € (5 x 1.054,86 €) entspricht.

Bei Anwendung von Cyclophosphamid werden pro Jahr pro Patient durchschnittlich 6.804 mg verbraucht. Es werden daher pro Jahr aufgerundet 3 Packungen (N2, 6 Durchstechflaschen zu 500 mg) verbraucht, was Kosten von 228,57 € (3 x 76,19 €) entspricht.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Rituximab in dieser Kombination liegt bei 3.543,75 mg pro Patient. Pro Jahr und Patient werden daher 8 Packungen (N1, 500 mg) verbraucht. Es entstehen Kosten von 15.093,68 € (8 x 1.886,71 €).

Ohne zusätzliche GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten in der Summe pro Patient 20.596,55 €.

1.1.6 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.8-Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 1.1.1 bis 1.1.5 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] Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemoimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. *Seminars in oncology*. 1999;26(5 Suppl 14):88-96.
- [2] ClinicalTrials.gov. NCT01998880 - CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). 2014.
- [3] Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101(1):6-14.
- [4] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1756-65.
- [5] Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2011;152(5):570-8.
- [6] Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, Jurcic JG, Heaney M, Brentjens R, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(10):1575-81.
- [7] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2014.
- [8] Lauer-Taxe online. 2014; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [9] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran[®] (Chlorambucil); Stand der Information: Juli. 2014.
- [10] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid); Stand der Information: September. 2013.
- [11] Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara[®] (Fludarabin); Stand der Information: März. 2011.
- [12] Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Nipent[®] (Pentostatin); Stand der Information: August. 2012.
- [13] ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednison-ratiopharm[®] (Prednison); Stand der Information: September. 2011.
- [14] Roche Registration Limited. Fachinformation MabThera[®] (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [15] TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-Teva[®] (Vincristin); Stand der Information: September. 2011.
- [16] TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] (Doxorubicin); Stand der Information: März. 2014.

- [17] TEVA GmbH. Fachinformation Mitoxantron TEVA[®] (Mitoxantron); Stand der Information: März. 2014.