

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

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 3A**

*Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	72
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
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 Fach- und Gebrauchsinformation .....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL .....	15
Tabelle 3-2: Einstufungssysteme nach Binet und Rai für CLL .....	17
Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL.....	18
Tabelle 3-4: Risikofaktoren bei der Einstufung von Patienten mit CLL .....	19
Tabelle 3-5: Einfluss von IGVH, ZAP70 und CD38 auf die Prognose bei CLL.....	21
Tabelle 3-6: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlung von CLL.....	22
Tabelle 3-7: Vorgeschlagener Algorithmus für Erstlinientherapie bei CLL.....	24
Tabelle 3-8: Ansprechraten und Progressionsfreies Überleben bei therapieerfahrenen CLL-Patienten in Abhängigkeit zur Anzahl Vortherapien für zugelassene Therapieregime ..	26
Tabelle 3-9: Ansprechraten bei therapie-naiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion .....	27
Tabelle 3-10: Rate an unerwünschten Ereignissen bei vorgehandelten Patienten mit CLL ....	29
Tabelle 3-11: Studien zur Inzidenz der CLL/SLL .....	33
Tabelle 3-12: Behandelte Fälle von Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2012, ICD-10 C91.1 Chronische Lymphozytische Leukämie .....	34
Tabelle 3-13: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Non Hodgkin-Lymphomen (NHL) und Leukämien in Deutschland, 2014.....	35
Tabelle 3-14: Anzahl der Sterbefälle und Sterberate von NHL und Leukämien nach Geschlecht in Deutschland, 2000 - 2008.....	35
Tabelle 3-15: Anzahl der Neuerkrankungen von NHL und Leukämien nach Geschlecht in Deutschland, 2000 - 2008.....	36
Tabelle 3-16: Altersverteilung bei CLL/SLL.....	37
Tabelle 3-17: Anteil der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 - C95, Deutschland, 2009 - 2010.....	37
Tabelle 3-18: Studien zur Prävalenz von CLL.....	38
Tabelle 3-19: Überleben bei Patienten mit CLL .....	39
Tabelle 3-20: Fitnessadaptiertes Vorgehen bei älteren Patienten .....	41
Tabelle 3-21: Verteilung der Patienten nach Stadium (Binet-Stadien).....	41
Tabelle 3-22: Verteilung der Patienten mit CLL/SLL nach ECOG PS .....	42
Tabelle 3-23: Prävalenz von 17p-Deletion in Patienten mit CLL.....	42
Tabelle 3-24: Erstlinien-Therapien für therapie-naive CLL-Patienten gemäß den Leitlinien der DGHO, 2012 .....	44
Tabelle 3-25: Erstlinien-Therapien .....	45
Tabelle 3-26: Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie .....	46
Tabelle 3-27: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland.....	47

Tabelle 3-28: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre.....	48
Tabelle 3-29: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	49
Tabelle 3-30: Herleitung der Zielpopulation: CLL, 2014.....	50
Tabelle 3-31: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-32: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-33: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-34: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-35: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	79
Tabelle 3-38: 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).....	79
Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80
Tabelle 3-40: Dosisanpassungen .....	85
Tabelle 3-41: Behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten mit MCL, CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden (N = 357).....	93
Tabelle 3-42: Durchführung von Maßnahmen.....	96
Tabelle 3-43: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	97
Tabelle 3-44: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	100

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Modell für die molekulare Pathogenese von CLL .....	14
Abbildung 2: Überlebensraten bei CLL nach Mutationsstatus .....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIHA	Autoimmunhämolytischen Anämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanintransaminase
AML	Akute myeloische Leukämie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartattransaminase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
B2M	$\beta_2$ -Mikroglobulin
BR	Bendamustin+Rituximab
BSC	Best Supportive Care
Ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIT	Chemo-Immuntherapie
Clb	Chlorambucil
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
Cm	Zentimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DI	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Altersstandardisiert nach Europastandard
FCR	Fludarabin+CyclophosphamideRituximab
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	Obinutuzumab+Chlorambucil
GCLLSG	German CLL Study Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable
IGVH	Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette
i.H.v.	In Höhe von
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenöse Gabe von Immunglobulin
i.V.m.	In Verbindung mit
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
kfm.	Kaufmännisch
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
M	Männlich
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom
M-CLL	CLL mit mutierten IGHV-Genen
Mg	Milligramm
Min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter

MRD	Minimale Resterkrankung
Ms	Millisekunde
n. a.	Nicht angegeben
n. e.	Nicht erreicht
NHL	Non Hodgkin-Lymphom
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Overall Response (Gesamtansprechen)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PA	Purinanaloga
PFS	Progression-free Survival (Progressionfreies Überleben)
PLT	Thrombozyten
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
Q.	Quartal
R	Rituximab
RClb	Chlorambucil+Rituximab
RCT	Randomized clinical trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RSR	Relative Überlebens Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SLL	Kleinzellige lymphatische Leukämie
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlyse-Syndrom
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
U-CLL	CLL mit nicht mutierten IGHV-Genen
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal,
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung



W	Weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

Am 11.6.2014 fand eine Beratung beim G-BA zum bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA eingereichten Zulassungstext von Ibrutinib statt (Vorgangsnummer 2014-B-032 Ibrutinib). Dieses Beratungsgespräch sollte der Vorbereitung eines Volldossiers dienen. Am 22.8.2014 wurde erneut ein Beratungsgespräch zum von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA genehmigten Zulassungstext beantragt. Dieses Beratungsgespräch hat zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht stattgefunden.

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

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

### 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.*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

**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.*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA<sup>®</sup>) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

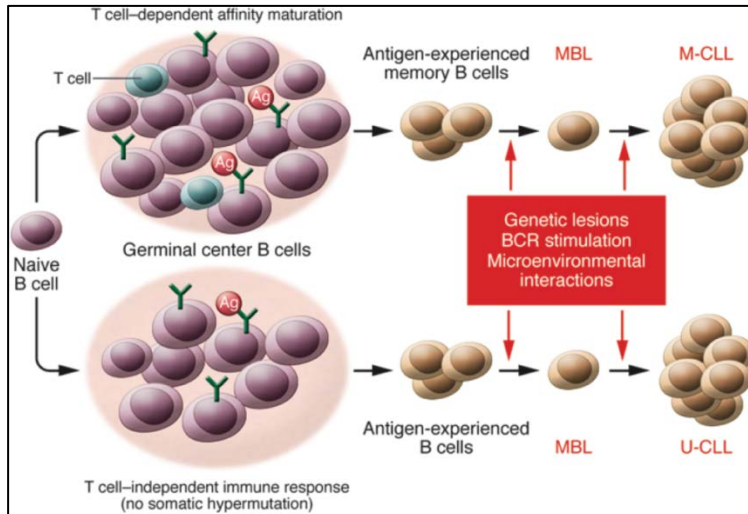
*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen 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 der B-Zelllinien, deren typisches Merkmal die progrediente Ausbreitung von monoklonalen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, den Lymphknoten und anderen Lymphgeweben ist [1, 2]. CLL und kleinzellige lymphatische Leukämie (SLL) weisen Gemeinsamkeiten in Bezug auf Immunphänotyp, Lymphozytenmorphologie und/oder Histologie auf und haben ähnliche biologische Merkmale [3-5]. Nach der aktuellen Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten SLL und CLL als ein und dieselbe Erkrankung [6]. Diese bestätigte auch der G-BA in der Beratungsanfrage vom 11.06.2014. In der Vergangenheit wurde CLL als eine von der kleinzelligen lymphatischen B-Zellen-Leukämie (SLL) separate Erkrankungen eingestuft. Heute ist es eine Erkrankung mit zwei unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen [7]. Die Behandlung und Behandlungsergebnisse sind identisch.

Der CLL geht eine prämaligne, proliferative B-Zellenerkrankung voraus, die als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) bezeichnet wird. Man geht davon aus, dass die Anhäufung genetischer Läsionen und die über den B-Zellen-Rezeptor sowie das Mikroumfeld laufenden Interaktionen der Leukämiezellen mit Antigenen die Zellproliferation fördern und die Apoptose hemmen (Abbildung 1) [8].

Bei der Entstehung der CLL spielen diverse wichtige genetische Alterationen eine Rolle. Der Verlust des kurzen Arms (p) auf Chromosom 17 (17p-Deletion13.1) führt zum Verlust von TP53. Dieses Gen kodiert ein Protein, welches zur Unterdrückung des Tumorwachstums benötigt wird. Bei solchen Patienten liegt die schlechteste Prognose innerhalb der CLL vor [9, 2]. Ähnliches gilt für CLL-Patienten, die eine del11q oder komplexe Karyotypen aufweisen (d h. mehr als drei zytogenetische Abweichungen). Auch sie haben eine schlechte Prognose.



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:[8]

Abbildung 1: Modell für die molekulare Pathogenese von CLL

## Symptomatik

Etwa 25 % der Patienten mit CLL haben zum Zeitpunkt der Diagnose keine Symptome. Die Diagnose wird erst gestellt, wenn bei einer routinemäßigen Blutuntersuchung eine absolute Lymphozytose entdeckt wird [1]. Bei den übrigen 75 % der Patienten zeigt sich ein breites Spektrum von Erkrankungsmerkmalen sowie Laboranomalien (Tabelle 3-1) [10, 1]. Bei der klinischen Untersuchung sollte eine Familienanamnese im Hinblick auf lymphoide Neoplasien erhoben und zudem abgeklärt werden, ob eine B-Zell-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, nächtliche Schweißausbrüche), ausgeprägte Teilnahmslosigkeit und Zytopenien vorliegen. Klinische Folgeerkrankungen, wie man sie bei Patienten mit CLL sieht, tragen zur Gesamtbelastung durch die Krankheit bei.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale der CLL

<ul style="list-style-type: none"> <li>• mögliche unspezifische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwäche, Fatigue</li> <li>- abdominale Beschwerden</li> <li>- nächtliche Schweißausbrüche, Fieber</li> </ul> </li> <li>• mögliche klinische Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphknotenschwellungen</li> <li>- Organvergrößerungen (Milzvergrößerung, Lebervergrößerung)</li> <li>- Ekchymosen</li> <li>- Schwellung und Rötung der Gelenke</li> </ul> </li> <li>• im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auftreten <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtsverlust</li> <li>- rezidivierende Infektionen</li> <li>- sekundäre Blutungen infolge von Thrombozytopenie und/oder</li> <li>- symptomatische Anämien</li> </ul> </li> </ul>
<p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie  Quelle: [3, 10, 1]</p>

## Diagnose

Eine CLL bleibt häufig solange unerkannt, bis die Erkrankung weit fortgeschritten ist oder bei einer zufälligen Untersuchung abnorm hohe Lymphozytenzahlen im Blut festgestellt werden. In mehr als 80 % aller Fälle wird die Erkrankung heute im Frühstadium als Zufallsbefund bei einem routinemäßigen Blutbild diagnostiziert [11].

Eine CLL wird mittels Nachweis einer klonalen B-Zell-Population und reifen Lymphozyten im Biopsat aus einem Lymphknoten, dem Lymphgewebe oder dem Knochenmark diagnostiziert. Die Diagnose der CLL erfordert das Vorliegen von mindestens  $5 \times 10^9$  B-Lymphozyten/l (5.000/ $\mu$ l) im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten [3]. Die Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten muss mittels Durchflusszytometrie bestätigt werden. Die im Blutaussstrich gefundenen Leukämiezellen sind typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalem Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukeloli [12, 3]. Das Expressionsmuster diverser Antigene auf der Zelloberfläche der CLL-Zellen wird ebenfalls zur Diagnose herangezogen. CLL-Zellen koexprimieren die Antigene CD5, CD19, CD20 und CD23 [13]. Diese Antigene dienen zur Abgrenzung der CLL-Zellen von den Leukämiezellen des Mantelzell-Lymphoms, bei dem CD23 in der Regel nicht exprimiert wird [3].

Zur Stellung einer definitiven Diagnose können zusätzliche Untersuchungen, darunter zytogenetische Analysen und Histologie, erforderlich sein [14]. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann in etwa 80 % aller CLL-Fälle zytogenetische Läsionen feststellen [15] und kann über fluoreszenzmarkierte DNS-Sonden Chromosomenanomalien wie 17p-Deletion und del11q nachweisen, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen [15].



Die 17p-Deletion ist eine zytogenetische Anomalie, die bei 3 % bis 10 % aller neudiagnostizierten CLL-Patienten und bei 30 % bis 50 % aller rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten nachweisbar ist [16]. Ihr Vorliegen geht mit einem aggressiven, behandlungsresistenten Krankheitsverlauf einher. Der Chromosomenschaden führt zum Verlust eines zentralen Gens, *TP53*, das als *Genomwächter* bekannt ist. *TP53* nimmt beschädigte DNS wahr und stößt entweder DNS-Reparaturmechanismen an oder löst den Zelltod aus [16].

Bei rezidivierender-refraktärer CLL liegt die 17p-Deletion deutlich häufiger vor als bei unbehandelter CLL, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die auf Chemotherapie basierende Behandlung selektiv zugunsten eines Wachstums resistenter Subklone mit 17p-Deletion wirkt [17, 18, 16]. Dieser Umstand hat beträchtliche Konsequenzen für die Wahl der Therapie und ihre Abfolge. Es gibt eindeutig einen ungedeckten Bedarf für Therapien, die bei Patienten mit 17p-Deletion wirksam sind, ohne das Auftreten von 17p-Deletion-Subklonen zu begünstigen [17, 18].

### **Stadieneinteilung**

Bei Diagnosestellung werden Einstufungssysteme eingesetzt, um die Patienten auf Basis der körperlichen Untersuchung und des Blutbildes zu beurteilen, die Prognose zu erstellen und eine Therapie zu wählen [12]. Es gibt zwei Einstufungssysteme: in Europa wird am häufigsten das Binet-System eingesetzt, während in den USA das Rai-System verwendet wird (Tabelle 3-2). Anhand dieser Einstufungssysteme können Patienten in Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt werden.

Die Lebenserwartung hängt davon ab, in welchem Stadium die Krankheit diagnostiziert wurde. Patienten im Binet-Stadium A überleben im Allgemeinen mindestens zehn Jahre. Bei Patienten im Binet-Stadium B beträgt die mittlere Überlebenszeit etwa 6,5 Jahre [12, 19]. In Binet-Stadium C oder Rai-Stadium IV ist die CLL am weitesten fortgeschritten.

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

<b>klinisches System zur CLL-Stadieneinteilung</b>			
<b>Stadium</b>			
<b>Wert</b>	<b>Rai</b>	<b>Binet</b>	<b>mediane Überlebensdauer</b>
Lymphozytose (> 15.000/mm <sup>3</sup> )	0	-	150 Monate (12,5 Jahre)
Lymphozytose plus Lymphknotenbefall	I	A	< 3 Lymphknotengruppen
Lymphozytose plus Organvergrößerungen	II	B	> 3 Lymphknotengruppen
Anämie (Erythrozyten)	III Hb < 11 g/dl	C	Hb < 10 g/dl
Lymphozytose plus Thrombozytopenie (Plättchen)	IV PLT < 100.000/mm <sup>3</sup>	PLT < 100.000/mm <sup>3</sup>	
Hb: Hämoglobin; PLT: Thrombozyten Quelle: [20-22]			

Zusätzliche zytogenetische Untersuchungen und die Remissionsdauer auf eine Therapie können die individuelle Prognose eines Patienten weiter bestimmen.

In der Literatur werden drei Hochrisikogruppen unterschieden, für die keine Therapiestandards existieren:

- Patienten mit *TP53*-Mutationen, ± 17p-Deletion, del11q oder komplexen Karyotypen (d. h. mehr als drei zytogenetischen Abweichungen)
- Patienten mit kurzer Erstremissionsdauer (< 24 - 36 Monate)
- Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen oder deren Erkrankung unter Therapie fortschreitet

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, sind 17p-Deletion, del11q und weitere Genmutationen als wichtige, unabhängige Prädiktoren für Krankheitsprogression und Überleben bekannt [15].

Tabelle 3-3: Genmutationen und Krankheitsverläufe bei CLL

Anomalie	Anteil Patienten (%)	mediane therapiefreie Zeit (Monate)	medianes Gesamtüberleben (Monate)
17p-Deletion13.1	7	9	32
del11q22.3	18	13	79
Trisomie 12	16	33	114
del13q14	55	49	133
ohne Anomalien	18	92	111
CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [15]			

### Prognose

Eine CLL gilt im Allgemeinen als unheilbare Erkrankung, für die nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die Prognose bei CLL richtet sich nach vielfältigen Faktoren, die abhängig sind vom Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Performance-Status), der Erkrankung (Remissionsdauer, CLL-Stadium, Zytogenetik, Knochenmarksversagen, Immunschwäche, lymphomatöse Veränderungen, Biomarker) oder der Therapie (Art der Behandlung, Ansprechen, Toxizität, durch Status der minimalen Resterkrankung bedingte Faktoren [MRD-Faktoren]) [10]. Die relative 10-jährige Überlebensrate beträgt bei unter 70-Jährigen 65 % und bei 70 - 79-Jährigen 55 % [23].

Mittels einer umfassenden Datenbankanalyse der Deutschen CLL-Studiengruppe wurde ein Prognose-Index für CLL-Patienten entwickelt. Dieser Prognose-Index wurde extern anhand einer unabhängigen, aus der CLL-Datenbank der Mayo-Klinik gezogenen Kohorte von Patienten mit Erstdiagnose CLL validiert [24].

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

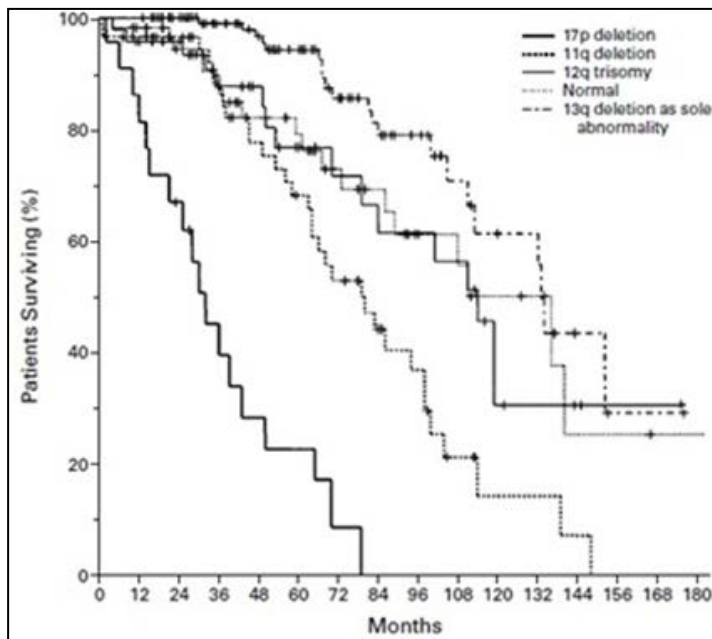
Variable	Beschreibung	Grad <sup>a</sup>
17p-Deletion	liegt vor	6
B2M	> 3,5 mg/L	2
	> 1,7 mg/L - ≤ 3,5 mg/L	1
Thymidinkinase	< 10,0U/L	2
Geschlecht	männlich	1
del11q	liegt vor	1
IGVH	nicht mutiert	1
Alter	> 60 Jahre	1
ECOG	> 0	1

a: Höhere Grad-Scores bedeuten eine schlechtere Prognose auf einer Skala von 0 - 6  
B2M:  $\beta_2$ -Mikroglobulin; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGVH: Variable Region auf schwerer Immunglobulinkette  
Quelle: [24]

### Prognostische Marker und zytogenetische Anomalien

Es wurden zahlreiche Parameter gefunden und bei CLL-Patienten beurteilt, darunter Serummarker (z. B. Thymidinkinase,  $\beta_2$ -Mikroglobulin) sowie genetische Marker wie IGVH-Mutationsstatus und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion, CD38-Expression und ZAP-70-Expression) [13] mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen.

In Relation zu anderen Chromosomenabweichungen geht 17p-Deletion mit einer rascheren Krankheitsprogression, kürzerem Therapieansprechen, fehlendem Ansprechen und kürzerem Gesamtüberleben einher [15, 3, 25]. Abbildung 2 bildet die Überlebensraten von CLL-Patienten abhängig vom Mutationsstatus ab.



Quelle: [15]

Abbildung 2: Überlebensraten bei CLL nach Mutationsstatus

CLL-Patienten, die ein Rezidiv Ihrer Erkrankung erleiden, neigen zur Anhäufung von Genmutationen, insbesondere 17p-Deletion und del11q. Je häufiger ein Patient rezidiert, umso resistenter wird er gegenüber einer Therapie [26, 27]. Del17 kommt bei vorbehandelten Patienten häufiger vor als bei bisher unbehandelten Patienten, und der Anteil von rezidierten oder therapieresistenten Patienten, die diesen Chromosomenschaden aufweisen, steigt im Verlauf der Erkrankung auf 30 % bis 50 % [28].

### Mutationsstand bei IGVH, ZAP-70, CD38

Etwa 50 % der CLL-Patienten weisen eine somatische Hypermutation der schweren Immunglobulinkette auf [29]. CLL-Patienten ohne IGVH-Genmutationen haben eine ungünstige Prognose: das langfristige Progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben ist im Vergleich zu Patienten mit mutierten IGVH-Genen kürzer [30].

ZAP-70 ist eine Protein-Tyrosinkinase, die an der zellulären Signalkette beteiligt ist. Funktionell sind CD38 und ZAP-70 miteinander verkoppelt und gehen mit schlechten [Therapie-]Ergebnissen einher [31, 32].

Andere Mutationen, die mit kürzerer Dauer bis zur Progression und kürzerem Überleben einhergehen, sind NOTCH1, SF3B1, BIRC3 und MYD88 [33, 34].

Tabelle 3-5: Einfluss von IGVH, ZAP70 und CD38 auf die Prognose bei CLL

Marker	Häufigkeit (%)	Zeit bis zur Behandlung (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
<b>IGVH</b>			
mutiert	47	110	300
nicht mutiert	53	42	115
<b>ZAP70</b>			
negativ	54	110	n. e.
positive	46	35	n. e.
<b>CD38</b>			
negativ	67	94	193
positiv	33	40	109
CLL: Chronische lymphatische Leukämie			
Quelle: [35, 36]			

### Weitere prognostische Faktoren

Im Rahmen einer klinischen Studie zur Behandlung mit Alkylantien und Purinanaloga wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhtem  $\beta_2$ -Mikroglobulin (B2M) und kürzerem Progressionsfreien Überleben sowie kürzerem Gesamtüberleben festgestellt [37].

### Überblick über CLL-Therapien und Behandlungsziele

Patienten mit asymptomatischer CLL im Frühstadium sollten ohne Behandlung überwacht werden und erst behandelt werden, wenn sich Anhaltspunkte für 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 erst bei nachweislich aktiver Erkrankung eine Therapie eingeleitet werden (Tabelle 3-6).

Grundsätzlich bleibt die CLL auch trotz Chemo-Immuntherapie unheilbar, und der natürliche Verlauf der Erkrankung zeichnet sich durch wiederholte Rückfälle aus. Bei manchen Patienten nimmt die Krankheit von Anfang an einen aggressiven Verlauf, was zu schlechten Therapieergebnissen führt. Das Ziel jedweder Behandlung ist die Linderung der Symptome, was wiederum zu einer verbesserten Lebensqualität führt. Die Therapieziele können sich auch nach den individuellen Merkmalen des Patienten richten. Bei körperlich belastbaren Patienten kann eine Verlängerung des Gesamtüberlebens das Ziel sein, bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit können hingegen die Verlängerung der Dauer bis zur Progression oder der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinnvollere Behandlungsziele darstellen [3].

Zur CLL-Standardtherapie gehört u. a. die Chemo-Immuntherapie (z. B. FCR, BR) als Erstlinientherapie. Die Wahl der Therapie im Rezidiv richtet sich nach Qualität und Dauer des Ansprechens auf die vorausgegangene Behandlung, Alter, Performance Status, Vorliegen zytogenetischer Anomalien wie 17p-Deletion und Vorgehensweise (d. h. aggressiv oder palliativ) [38]. Behandlungsmöglichkeiten beim ersten Rückfall sind eine Wiederholung der Frontlinientherapie oder Wechsel zu einer Alternativtherapie. Bei Patienten, die nach anfänglicher Chemo-Immuntherapie einen Rückfall erleiden, wird im Allgemeinen eine zweite Chemo-Immuntherapie durchgeführt, sofern die Dauer des ersten Ansprechens mehr als 24 bis 36 Monate beträgt [12]. Bei einem zweiten oder späteren Rezidiv, bei denen die Dauer des Ansprechens oft kürzer ausfällt, können ein palliativer Ansatz oder neue Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden [12].

Tabelle 3-6: IWCLL-Empfehlungen zur Behandlung von CLL

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 1 der folgenden Kriterien muss erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen von fortschreitendem Knochenmarksversagen, erkennbar an der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie</li> <li>• massive Milzvergrößerung (d. h. Ausdehnung <math>\geq 6</math> cm unterhalb des linken Rippenbogens) oder progrediente bzw. symptomatische Milzvergrößerung</li> <li>• massive Lymphknotenvergrößerung (d. h. <math>\geq 10</math> cm im längsten Querschnitt) oder progrediente bzw. symptomatische Lymphadenopathie</li> <li>• progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von mehr als 50 % in zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdoppelungszeit von <math>&lt; 6</math> Monaten</li> <li>• Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur schlecht auf Kortikoide oder andere Standardtherapien anspricht</li> <li>• konstitutionelle Symptome, definiert als 1 oder mehrere der folgenden, krankheitsbedingten Symptome oder Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- unbeabsichtigter Gewichtsverlust von <math>\geq 10</math> % in den letzten 6 Monaten</li> <li>- erhebliche Fatigue (d. h. ECOG PS 2 oder schlechter; Unfähigkeit, der Erwerbstätigkeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen)</li> <li>- Fieberschübe über einen Zeitraum von <math>\geq 2</math> Wochen mit Temperaturen über <math>38,0</math> °C ohne nachweisbare Infektion, oder</li> <li>- nächtliche Schweißausbrüche über einen Zeitraum von mehr als 1 Monat ohne nachweisbare Infektion</li> </ul> </li> </ul>

IWCLL	Empfehlung
Entscheidungen bezüglich Zweitlinientherapie	Entscheidungen bezüglich der Zweitlinientherapie sollten sich auf dieselben Indikationen wie die Erstlinientherapie stützen. Patienten mit resistenter CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder Leukämiezellen, die die Mutation 17p-Deletion aufweisen, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an und überleben nur relativ kurz. Deshalb sollte diesen Patienten die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien, unter anderem mit allogener Stammzelltransplantation, angeboten werden.
ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HASCT: Hämatopoetische Stammzellentransplantation; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> Quelle:[3]	

Patienten mit refraktärer CLL, kurzer Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Erstbehandlung und/oder der Mutation 17p-Deletion, sprechen häufig nicht auf die Standardchemotherapie an und überleben nur relativ kurz. Die Therapierichtlinien der IWCLL empfehlen daher, diesen Patienten die Teilnahme an klinischen Forschungsstudien, unter anderem mit allogener Stammzelltransplantation, anzubieten [3]. Wie die Stammzelltransplantation bei CLL optimal eingesetzt werden kann, muss noch definiert werden [38]. Bei vielen Patienten kommt sie aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht in Frage; die *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) empfiehlt die allogene Stammzelltransplantation als geeignet bei CLL-Patienten mit p53-Anomalien (z. B. 17p-Deletion) und bei jüngeren Patienten, die auf Erstbehandlung mit Chemo-Immuntherapie nicht ansprechen oder danach innerhalb von 24 Monaten rückfällig werden [39].

### Behandlungspfad

Die Therapieentscheidungen für Patienten nach Erstdiagnose können von verschiedenen, zusammenspielenden Faktoren beeinflusst werden, darunter Stadium der Erkrankung, [Therapie-]Tauglichkeit des Patienten sowie Mutationsstatus, siehe hierzu auch Therapiealgorithmus in Tabelle 3-7. Mit *go go* werden therapietaugliche Patienten beschrieben, *no go* beschreibt therapiuntaugliche Patienten und *slow go* steht für Patienten, die zwischen diesen beiden Extremen liegen [40, 41].



Tabelle 3-7: Vorgeschlagener Algorithmus für Erstlinientherapie bei CLL

Patienten	[Therapie-]Tauglichkeit	Behandlung
<i>go go</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach medizinischen Maßstäben tauglich</li> <li>• keine oder leichte Begleiterkrankungen</li> <li>• normale Lebenserwartung</li> </ul>	intensive Chemotherapie, vorzugsweise im Rahmen einer klinischen Studie
<i>slow go</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach medizinischen Maßstäben eingeschränkt tauglich</li> <li>• mehrere oder schwere Begleiterkrankungen</li> <li>• Lebenserwartung unbekannt</li> </ul>	klinische Studien für Patienten mit Begleiterkrankungen, oder an die krankheitsbedingten Belastungen sowie das individuelle Risiko des Patienten angepasste Therapie
<i>no go</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach medizinischen Maßstäben gebrechlich</li> <li>• letale Begleiterkrankung</li> <li>• verkürzte Lebenserwartung</li> </ul>	keine Chemotherapie
CLL: Chronische lymphatische Leukämie Quelle: [40]		

### Wahl der Therapie bei Rückfall oder refraktärer CLL

Welche Therapie bei Rückfall oder refraktärer CLL gewählt wird, hängt von diversen Faktoren ab, darunter [42]:

- Alter des Patienten
- Performance Status
- Grad der [Therapie-]Tauglichkeit (z. B. biologische Tauglichkeit, Leistungsfähigkeit des Knochenmarks und Begleiterkrankungen)
- zytogenetische Anomalien
- Ansprechdauer auf Ersttherapie
- Art der Vortherapie
- krankheitsbedingte Manifestationen.

Ein zusätzlicher Aspekt bei der Therapiewahl ist die Berücksichtigung behandlungsbedingter Komplikationen. Die häufigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit bei CLL-Patienten sind Infektionen, hauptsächlich infolge einer Hypogammaglobulinämie [43, 44]. Die Behandlung mit Immunsuppressiva wie Purinanaloga und monoklonalen Antikörpern erhöht mit der Zeit das Infektionsrisiko von CLL-Patienten, insbesondere bei stark vorbehandelten Patienten mit aktiver Erkrankung [43].

CLL steht zudem häufig im Zusammenhang mit Autoimmunphänomenen, darunter am häufigsten mit der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA); Immunozytopenie, Purpura und Erythroblastopenie werden seltener beobachtet [43, 45]. Weiterhin hat sich herausgestellt, dass unter Chlorambucil- oder Fludarabin-Monotherapie häufiger eine AIHA auftritt als unter Kombinationstherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid [43].

Bei der CLL-Therapie kann eine Vielzahl von arzneimittelbedingten Toxizitäten auftreten [46]. So führte eine Behandlung mit Rituximab zu einer symptomatischen Hypogammaglobulinämie, die die intravenöse Gabe von Immunglobulin (IVIG) erforderlich machte. Weitere, mit Rituximab im Zusammenhang stehende Arzneimitteltoxizitäten sind Auftreten von Infektionen der Grade 3 und 4, Neutropenien, Reaktivierung von Hepatitis B, Plattenepithel-Hautkarzinom und progressive multifokale Leukenzephalopathie [47]. Ofatumumab und Alemtuzumab können schwere unerwünschte Ereignisse wie infusionsbedingte Reaktionen, HBV-Reaktivierung und progressive multifokale Leukenzephalopathie verursachen [48, 49]. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Lenalidomid sind *Tumor Flare*-Reaktionen, Tumorlyse-Syndrom (TLS) und Knochenmarksdepression [50, 51].

Die langfristig entstehenden und der Chemotherapie zugeschriebenen bösartigen Zweiterkrankungen können eine weitere Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei CLL darstellen [52, 53].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung von Patienten mit CLL, insbesondere solchen Patienten, bei denen eine Erstlinientherapie versagt hat oder bei denen eine 17p-Deletion vorliegt, sind inadäquat. Ibrutinib ist der erste für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbare Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien mit Antikörpern.

Aufgrund der mit einer CLL einhergehenden Zytopenien und eingeschränkten Produktion von normalem Immunglobulin ist die CLL eine lebensbedrohliche Erkrankung. CLL-Patienten haben ein hohes Morbiditäts- und Sterberisiko, verursacht durch krankheitsbedingte, meist bakterielle und von der Stärke der Hypogammaglobulinämie abhängige Infektionen. Die Häufigkeit von schweren Infektionen, die eine stationäre Behandlung mit intravenösen Antibiotika erfordern, ist bei Patienten mit Fludarabin-resistenter CLL/SLL mit 89 % extrem

hoch [54]. Im weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium können auch Neutropenien infolge von Knochenmarksbefall und/oder zytotoxische Therapien das infektionsbedingte Morbiditäts- und Sterberisiko steigern. Auch scheinen Defekte der zellulären Immunantwort bei Patienten, die mit neueren Purinanaloga behandelt wurden, einen prädisponierenden Faktor für Infektionen darzustellen [55].

Die CLL kann aufgrund der krankheitsbedingten Symptome wie Fatigue, rezidivierende Infektionen, Anämien, therapiebedingte unerwünschte Ereignisse sowie aufgrund der psychischen, sozioökonomischen und funktionellen Aspekte, die ein Leben mit der Erkrankung mit sich bringt, erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Es hat sich gezeigt, dass das emotionale Wohlbefinden von CLL-Patienten gemessen anhand des *Brief Fatigue Inventory* signifikant schlechter ist als bei der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen ( $p = 0,001$ ) [56].

Die CLL ist generell unheilbar (nur ein kleiner Anteil von Patienten, die für eine aggressive Therapie geeignet sind, können durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden), so dass eine Behandlung zwar die Anzeichen und Symptome lindert, Rückfälle aber zu erwarten und unausweichlich sind [57]. CLL-Patienten im Rezidiv im Gegensatz zur Erstlinientherapie häufig eine kürzere Überlebensdauer und ein kürzeres Progressionsfreies Überleben.

Die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL stellt aufgrund des begrenzten Progressionsfreien Überleben bei vielen existierenden Therapieverfahren eine Herausforderung dar (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Ansprechraten und Progressionsfreies Überleben bei therapieerfahrenen CLL-Patienten in Abhängigkeit zur Anzahl Vortherapien für zugelassene Therapieregime

Therapie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Vortherapie (Median)	Gesamtansprechen (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate)
Alemtuzumab [58]	105	2	43	7,0
Bendamustin/Rituximab [59]	78	2	59	15,2
Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab [60]	276	1	70	30,6
Fludarabin/Cyclophosphamid [60]	276	1	58	20,6

CLL: Chronische lymphatische Leukämie

Nur wenige Patienten, gerade aus Hochrisikogruppen, können langfristig und dauerhaft mit einem Progressionsfreien Überleben von mehr als zwei Jahren von den verfügbaren Therapien mit einem oder mehreren Wirkstoffen profitieren. Das mediane Überleben der Patienten mit 17p-Deletion liegt bei 32 Monaten [2]. Für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL stehen aktuell nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dies gilt in besonderem Maße für die unten genannten Hochrisikogruppen, für die keine Versorgungsstandards vorliegen:

- Patienten mit 17p-Deletion,  $\pm$  TP53-Mutationen, del11q oder komplexen Karyotypen (d. h. mehr als drei zytogenetischen Abweichungen)
- Patienten mit kurzer Erstremissionsdauer (< 24-36 Monate)
- Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen oder deren Erkrankung unter Therapie fortschreitet

Stilgenbauer und Kollegen haben Patienten mit 17p-Deletion, der TP53-Mutation sowie Fludarabin-resistenter CLL und Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf eine intensive Behandlung (z. B. FCR) als Gruppe mit extrem hohem Risiko identifiziert; die Lebenserwartung dieser Patientengruppe liegt mit Standardtherapie bei weniger als zwei bis drei Jahren [28].

Auch für *therapienaive behandlungsbedürftige* Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation stellt die Auswahl einer geeigneten Therapie eine Herausforderung dar, da diese Patienten eine niedrigere Ansprechraten und kürzeres Progressionsfreies sowie Gesamt-Überleben nach Chemotherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab) haben. Es gibt eindeutig einen ungedeckten Bedarf für Therapien, die gegen 17p-Deletion wirksam sind, ohne das Auftreten von 17p-Deletion-Subklonen zu begünstigen. Auch bei Patienten ohne relevante Komorbidität sollten alternative Therapieansätze (z. B. Alemtuzumab mit nachfolgender konsolidierender allogener Blutstammzelltransplantation), wenn möglich im Rahmen klinischer Studien, angestrebt werden, da damit ein langfristiges krankheitsfreies Überleben erreicht werden.

Tabelle 3-9: Ansprechraten bei therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion

Therapie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Vortherapie (Median)	Gesamtansprechen (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate)
Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab [61]	29	0	68	11,3
Fludarabin/Cyclophosphamid [61]	22	0	34	6,5
Bendamustin/Rituximab [62]	8	0	38	7,9
Alemtuzumab [63]	11	0	64	10,7
Chlorambucil [63]	10	0	20	2,2

CLL: Chronische lymphatische Leukämie

Im Juli 2014 wurde der Wirkstoff Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, zugelassen. Die Zulassungsstudie verglich in einer 2:2:1 Randomisierung den Einsatz von Obinutuzumab/Chlorambucil (GClb) gegen Rituximab/Chlorambucil (RCIb) und Chlorambucil (Clb) alleine. Obwohl das Risiko für Krankheitsprogression und Tod im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm und Clb-Arm

in allen Subgruppen verringert war, zeigt sich dieser Vorteil nicht in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion. Hier war nur ein positiver Trend im Vergleich zum Clb-Arm zu verzeichnen (HR = 0,42;  $p = 0,0892$ ), nicht aber zum RClb-Arm zu erkennen [64]. Somit deckt auch Obinutuzumab/Chlorambucil nicht den therapeutischen Bedarf für therapienaive, behandlungsbedürftige 17p-Deletion-Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind.

Die DGHO-Leitlinie empfiehlt für diese Patienten eine Monotherapie mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab [65].

Alemtuzumab weist einen belegten Effekt bei Patienten mit zytogenetischen Hochrisikomarkern wie Deletionen der Chromosomen 11 und 17 sowie der TP5- Mutation auf. Deshalb ist Alemtuzumab eine sinnvolle therapeutische Option für Patienten mit schlechter Prognose. In einer randomisierten Studie wurde Alemtuzumab gegen Chlorambucil getestet. Alemtuzumab erzielte besser Gesamtansprechraten (ORR) und CR-Raten ( $p = 0,0001$ ), ein überlegenes PFS mit einer 42 % Risikoreduktion für Progress oder Tod ( $p = 0,0001$ ) sowie ein signifikant längere mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression ( $p < 0,0001$ ). Deshalb ist Alemtuzumab nach wie vor eine Behandlungsalternative für Hochrisikopatienten. Allerdings besteht für Alemtuzumab zur Behandlung der CLL in Europa keine Zulassung mehr, da der Hersteller Genzyme diese zurückgezogen hat. Somit ist die Substanz außerhalb eines Härtefallprogrammes zur Behandlung der CLL nicht mehr frei verfügbar.

Das grundsätzliche Problem der aktuellen Therapieverfahren, insbesondere der zytostatischen Therapievariationen ist, dass sie mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter erschöpft. Dies führt immer wieder zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die zusätzliche, unterstützende Maßnahmen erforderlich machen. Die langfristige Entstehung von bösartigen Zweiterkrankungen wird ebenfalls der Chemotherapie zugeschrieben und stellt einen wichtigen Aspekt dar, der bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen ist [52, 53].

Deshalb werden dringend neue therapeutische Wirkstoffe benötigt, die den therapeutischen Bedarf für Erstlinienpatienten mit Hochrisikozytogenetik und für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL decken, die nicht oder nicht nachhaltig auf die verfügbaren Therapien ansprechen [66], und andererseits, um das Risiko von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen zu senken, die eine Chemotherapie nicht vertragen.

Tabelle 3-10: Rate an unerwünschten Ereignissen bei vorgehandelten Patienten mit CLL

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Bendamustin/Rituximab [59] (%)</b>	<b>Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab [60] %</b>
Thrombozytopenie	28	11
Anämie	17	12
Neutropenie	23	42
Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen	19	26
Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen	37	51

Dieser Bedarf soll den BTK-Inhibitor Ibrutinib gedeckt werden. Erste Ergebnisse zeigen, dass Ibrutinib bei Hochrisiko- und nicht-Hochrisikopatienten signifikant das Überleben und das Progressionsfreie Überleben verlängert, die Symptome der Patienten reduziert und die Lebensqualität verbessert. Dabei zeigt Ibrutinib ein Nebenwirkungsprofil, das sich in seiner Schwere nicht vom Nebenwirkungsprofil der Vergleichstherapie unterscheidet.

Ein anderes aktuell neu zugelassenes Medikament, das den beschriebenen Bedarf decken könnte, ist der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib (zugelassen in Kombination mit Rituximab). Allerdings hat die amerikanische Behörde für die Zulassung von Idelalisib vom 23. Juli 2014 eine *Boxed Warning* wegen

- fataler und/oder schwerwiegender Hepatotoxizität
- fataler und/oder schwerwiegender und schwerer Diarrhoe und Colitis
- fataler und/oder schwerwiegender Pneumonitis
- fataler und/oder schwerwiegender intestinale Perforation

ausgesprochen, welche einen behördlich auferlegten Risikomanagement-Plan erfordert [67].

Zusammenfassend kann Ibrutinib den oben skizzierten therapeutischen Bedarf der therapienaiven Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und den der rezidierten refraktären CLL-Patienten decken. Ibrutinib weist aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der nicht erforderlichen Kombination mit einem monoklonalen Antikörper ein weiteres Differenzierungsmerkmal auf.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die WHO-Klassifikation der hämatologischen Erkrankungen beschreibt die chronische lymphatische Leukämie (CLL)<sup>1</sup> als indolentes (lymphozytisches) Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist [68]. Weiterhin unterscheidet die WHO-Klassifikation neben der CLL noch eine Unterform, das *Small Lymphocytic Lymphoma* (B-SLL, Kleinzelliges B-Zell-Lymphom), das im Wesentlichen einer CLL entspricht, bei der der Lymphknotenbefall ganz im Vordergrund steht, ohne dass es zu einer höhergradigen Manifestation im Blut (Leukämie) kommt (gewissermaßen eine nicht-leukämisch verlaufende CLL).

Nationale Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der CLL liegen für Deutschland nicht vor. Aus diesem Grund muss die Inzidenz und Prävalenz der CLL aus verschiedenen Quellen hergeleitet werden.

#### Methodisches Vorgehen

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der CLL sowie zur Bestimmung der Zielpopulation für *Ibrutinib* (CLL-Patienten, die eine Vortherapie hatten oder in Erstlinie 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist) wurden zunächst Schlüsselfragen formuliert. Anhand dieser Schlüsselfragen wurde die Suchstrategie für eine systematische Literaturrecherche und das Analyseverfahren bestimmt.

#### Schlüsselfragen

- **Inzidenz** - Wie viele Patienten erkranken jährlich neu an einer CLL? Die Inzidenz/Neuerkrankungsrate kann aus bevölkerungsbezogenen Studien, die die Inzidenzrate für CLL untersucht haben, bestimmt werden. Da die Häufigkeit der CLL in der Literatur auch als Anteil aller Leukämien oder als Anteil aller Non Hodgkin-Lymphomen (NHL) angegeben wird, kann zusätzlich die Schätzung der jährlichen Neuerkrankungen der CLL auf Basis solcher Raten vorgenommen werden.

---

<sup>1</sup> ICD-10 Klassifikation für CLL: (International Classification of Diseases [ICD]-10 C91.1 chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell Typ)

- **Sterbefälle/Überleben** - Wie viele Patienten sterben jährlich an einer CLL? Wie hoch ist die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit CLL? Obwohl die Anzahl der Sterbefälle für Leukämien und NHL vom Robert Koch-Institut berichtet werden, können die Sterbefälle und Sterberaten nicht aus diesen Zahlen abgeleitet werden, weil die Mortalität bzw. das Überleben der verschiedenen Subgruppen bzw. Subtypen der Leukämie und des NHL ganz unterschiedlich ist. Deshalb müssen die jährlichen Sterbefälle der CLL in Abhängigkeit der Therapie und weiterer prognostischer Merkmale bestimmt werden. In Krebsregistern sowie in den klinischen Studien zur CLL wird das Gesamtüberleben bestimmt und kann daher zur Bestimmung der jährlichen Todesfälle herangezogen werden.
- **Prävalenz** - Wie viele Patienten leben aktuell mit der Diagnose CLL? Zur Schätzung der Prävalenz würde es genügen, die Anzahl der Neuerkrankungen, das Überleben und die Dauer der Erkrankung zu kennen. Das Überleben bei CLL ist jedoch von verschiedenen prognostischen Faktoren abhängig, die wiederum die gewählten Therapieentscheidungen beeinflussen. Bevor das Gesamtüberleben, und somit dann auch die Prävalenz der Patienten mit CLL bestimmt werden können, müssen die verschiedenen Subgruppen bestimmt werden. Prognostische Faktoren für das Überleben sowie für Therapieentscheidungen umfassen das Alter der Patienten (Anteil jüngerer, älterer Patienten), Fitness der Patienten (Therapieentscheidungen werden nach Fitness der Patienten getroffen), sowie nach dem Vorhandensein einer 17p-Deletion (Patienten mit 17p-Deletion haben die schlechteste Prognose) oder TP53-Mutation.
- **Prävalenz der CLL-Patienten nach Erstlinien-Therapie** - Je nach erhaltener Erstlinien-Therapie erreichen die Patienten ein komplettes (CR, *Complete Response*) oder partielles Ansprechen (PR, *Partial Response*), ein bestimmtes Progressionsfreies Überleben (PFS, *Progressionfree Survival*) und ein bestimmtes Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*). Anhand dieser drei Parameter kann dann die Prävalenz derjenigen Patienten bestimmt werden, die jährlich für eine Therapie nach Vortherapie eine symptomatische CLL aufweisen.

***Demnach werden folgende Analyseschritte durchgeführt:***

1. Suche nach Neuerkrankungsraten aus der Literatur, sowie Daten aus epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland für CLL.
2. Suche nach der Anzahl der Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten von Leukämien (ICD-10 C91 - 95), und NHL (ICD-10 C82 - 85).
3. Suche in der Literatur und anderen Quellen nach Anteilen der CLL an Leukämien und/oder NHL.
4. Bestimmung der jährlichen Inzidenz / Neuerkrankungen an CLL (auf Basis von 1. - 3.).



#### 5. Bestimmung relevanter Subgruppen:

- Altersverteilung - Anteil jüngerer/älterer Patienten.
- Verteilung der Patienten nach Binet-Stadium (A, B, C) bei Diagnose.
- Aufteilung der Patienten nach ECOG PS und Fitness-Status zur Therapieentscheidung
- Vorhandensein einer 17p-Deletion (del17p)
- Vorhandensein einer TP53-Mutation.

6. **Verteilung der Patienten nach Therapien** - Welche Erstlinien-Therapien bekommen Patienten mit CLL in Deutschland? Wie hoch ist der Anteil der Patienten die überhaupt eine Erstlinien-Therapie bekommen? Und wenn ja, welche Erstlinien-Therapie bekommen sie? Wie hoch ist der Anteil derjenigen Patienten, die aufgrund einer asymptomatischen bzw. inaktiven Erkrankung keine Therapie bekommen und nur beobachtet werden (*watch & wait*)? Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2012 für die Therapieentscheidung wird ein Flussdiagramm zur Bestimmung der zu wählenden Therapien in den einzelnen Patienten-Subgruppen erstellt.

7. **Komplettes oder partielles Ansprechen** (*Complete or Partial Remission*) - Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit kompletter oder partieller Remission?

8. **Patienten mit mindestens einer Vortherapie** - Wie hoch ist der Anteil der Patienten nach mindestens einer Vortherapie?

Nach Bestimmung aller oben genannten Variablen kann die eigentliche Zielpopulation bestimmt werden:

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der CLL werden in den folgenden Tabellen dargestellt. Detaillierte Informationen zur Literaturrecherche sind in Abschnitt 3.2.7 angegeben.

#### **Inzidenz**

Die identifizierten Inzidenz-/Neuerkrankungsraten der CLL für Deutschland stammen aus Krebsregistern in Deutschland (Tabelle 3-11) und zeigten eine Spannweite von 3,88 bis 4,85 pro 100.000 Einwohner auf. Diese Inzidenz-/Neuerkrankungsraten entsprechen einer Anzahl von 3.132 - 3.915 Patienten die in 2014 neu an einer CLL erkrankt sind. Die Spannweite der Inzidenzraten/Neuerkrankungsraten der CLL in weiteren Ländern lag zwischen 2,6 pro 100.000 in Frankreich [69, 70] bis 6,9 pro 100.000 in England [71] (Tabelle 3-11).

Da die CLL eine Subgruppe aus NHL und Leukämien ist, könnte die Anzahl der neuerkrankten Patienten mit CLL auch anhand der Anzahl der Neuerkrankungen von

Leukämien und NHL berechnet werden. Dazu müssen zunächst die Anzahl der Neuerkrankungen von Leukämien und NHL bestimmt werden (Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-15), sowie der Anteil der CLL dieser beiden Erkrankungen (Tabelle 3-17). In Tabelle 3-17 ist nur der Anteil der CLL aus den Leukämien erfasst mit 37 %. Eindeutige Angaben zu dem Anteil der CLL an allen NHL sind nur vage in der Literatur angegeben mit ca. 25 % [72].

Wird die Inzidenz nach dem Anteil der CLL (37 %) [73] an allen Leukämien berechnet so ergibt sich eine Anzahl der neuerkrankten CLL von 4.272 in 2014 oder eine Neuerkrankungsrate von 5,29 pro 100.000 Einwohner. Diese Rate liegt auch noch etwa im mittleren Bereich der internationalen Studien. **Aus diesen Berechnungen ergibt sich eine Spannweite für die Neuerkrankungsrate aus deutschen Quellen von 3,88 - 4,85 pro 100.000 Einwohner, oder für die Anzahl der Neuerkrankungen an CLL von 3.132 - 3.915 Patienten.**

Tabelle 3-11: Studien zur Inzidenz der CLL/SLL

Referenz/Land	Studiendesign/Zeitraum	Patienten (n)	Ergebnisse Inzidenz pro 100.000 (ESR)
<b>Deutsche Quellen</b>			
klinisches Krebsregister Regensburg, 2013, Deutschland [74]	bevölkerungsbezogenes regionales klinisches Register (2002 - 2012)	Basis: 2 Millionen Einwohner	CLL: 3,88
Krebsregister München, 2014, Deutschland [75]	bevölkerungsbezogenes regionales Register (1998 - 2012)	Basis: 4,5 Millionen Einwohner	CLL: 4,85 (roh); 3,4 (ESR)
			Männer: 5,7 (roh); 4,5 (ESR)
			Frauen: 4,0 (roh); 2,3 (ESR)
Deutschland [76]	6 Krebsregister (2001 - 2010)	n = 7.937 (CLL) n = 640 (SLL) CLL/SLL n = 7.937	CLL: 4,12
			Männer: 5,67
			Frauen: 2,94
<b>europäische und amerikanische Quellen</b>			
Morton et al., 2006 USA [77]	SEER Data Analysis (1992 - 2001)	n = 705 (CLL) n = 16 (SLL) CLL/SLL n = 721	CLL/SLL: 5,17 per 100.000
Luminari et al., 2007, Italien [78]	bevölkerungsbezogene Studie (1997 - 2003)	n = 1.584 (periphere Lymphome), davon n = 327 (CLL/SLL)	CLL/SLL: 3,3 (ASR)
			Männer: 4,5
			Frauen: 2,3
Kristinsson et al., 2009, Schweden [79]	schwedisches Krebsregister (1973 - 2003)	n = 11.179	Männer: 6,5
			Frauen: 3,1
Sant et al., 2010, Italien [80]	HAEMACARE Studie, Register Analyse (2000 - 2002)	CLL/SLL n = 11.019	CLL/SLL: 4,92 (4,83-5,01)
			Männer: 5,87
			Frauen: 4,01

Referenz/Land	Studiendesign/Zeitraumen	Patienten (n)	Ergebnisse Inzidenz pro 100.000 (ESR)
INVS, 2013, Frankreich [69, 70]	Krebsregister Analysen (2005 - 2007)	CLL	CLL: 2,6
			Männer: 3,5
			Frauen: 1,6
Van den Broek et al., 2012, Niederlande [81]	niederländisches Krebsregister (1989 - 2008)	CLL/SLL, n = 13.419	CLL/SLL: 3,8
			Männer: 5,1
			Frauen: 2,5
Tjonnfjord et al., 2012, Norwegen [82]	norwegisches Krebsregister (2007 - 2009)	CLL, n = 388	CLL: 3,6
HMRN, 2013, UK [71]	Haematological Malignancy Research Network, (2004 - 2011)	CLL, n = 4.040	CLL: 6,9
			Männer: 8,8
			Frauen: 5,1
ESR: Altersstandardisiert nach Europastandard ab 2002 erweitertes Einzugsgebiet von 2,51 auf 3,96 Mio., ab 2007 von 3,96 auf 4,52 Mio. berücksichtigt			

Tabelle 3-12: Behandelte Fälle von Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2012, ICD-10 C91.1 Chronische Lymphozytische Leukämie

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Männer	5.923	5.527	5.522	5.467	5.264	4.995	4.952	5.151
Frauen	3.852	3.803	3.623	3.451	3.278	3.314	3.003	3.077
Gesamt	<b>9.775</b>	<b>9.330</b>	<b>9.145</b>	<b>8.918</b>	<b>8.542</b>	<b>8.309</b>	<b>7.955</b>	<b>8.228</b>
Quelle: [83]								

Im Jahr 2010 erkrankten etwa 16.000 Personen an einem NHL und etwa 11.500 Personen in Deutschland an Leukämien (ICD-10 Code C91 – C95) (Tabelle 3-13). Die Neuerkrankungen entsprachen einer altersstandardisierten Rate Neuerkrankungsrate (nach Europastandard) von 26,7 (NHL) und von 20,1 (Leukämien) pro 100.000 Personen. Im gleichen Jahr sind 6.003 (NHL) und 7.246 (Leukämien) Sterbefälle gemeldet worden (Tabelle 3-13) [73]. Die Neuerkrankungen und Sterbefälle, Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht sind in Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 für die Jahre 2000 - 2008 dargestellt.

Tabelle 3-13: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Non Hodgkin-Lymphomen (NHL) und Leukämien in Deutschland, 2014

	Non Hodgkin-Lymphome			Leukämien		
	2009	2010	2014 <sup>a</sup>	2009	2010	2014 <sup>a</sup>
<b>Neuerkrankungen</b>	<b>15.890</b>	<b>16.230</b>	<b>17.300</b>	<b>11.730</b>	<b>11.560</b>	<b>12.100</b>
rohe Erkrankungsrate	38,7	39,7	42,8	29,0	28,4	30,1
standardisierte Erkrankungsrate	26,3	26,7	27,1	20,7	20,1	20,0
<b>Sterbefälle</b>	<b>5.656</b>	<b>6.003</b>		<b>7.107</b>	<b>7.246</b>	
rohe Sterberate	13,9	14,7		17,4	17,7	
standardisierte Sterberate	8,2	8,5		10,6	10,5	
a: Geschätzte Zahlen des RKI						
Quelle: [73]						

Tabelle 3-14: Anzahl der Sterbefälle und Sterberate von NHL und Leukämien nach Geschlecht in Deutschland, 2000 - 2008

Jahr	Geschlecht	Anzahl Sterbefälle NHL (n)	NHL (Sterberate pro 100.000)	Anzahl Sterbefälle Leukämien (n)	Leukämien (Sterberate pro 100.000)
2000	Frauen	2.698	3,8	3.341	4,8
	Männer	2.650	5,8	3.508	7,8
2001	Frauen	2.643	3,7	3.208	4,5
	Männer	2.682	5,7	3.485	7,6
2002	Frauen	2.713	3,7	3.369	4,6
	Männer	2.708	5,6	3.508	7,4
2003	Frauen	2.679	3,6	3.349	4,6
	Männer	2.684	5,4	3.510	7,2
2004	Frauen	2.697	3,5	3.327	4,4
	Männer	2.658	5,3	3.738	7,4
2005	Frauen	2.597	3,3	3.450	4,5
	Männer	2.719	5,1	3.743	7,2
2006	Frauen	2.734	3,4	3.387	4,3
	Männer	2.732	5,1	3.720	7,0
2007	Frauen	2.598	3,2	3.263	4,2
	Männer	2.876	5,2	3.699	6,7
2008	Frauen	2.658	3,1	3.400	4,2
	Männer	2.926	5,1	3.908	6,9
Quelle: [84, 85]					

Tabelle 3-15: Anzahl der Neuerkrankungen von NHL und Leukämien nach Geschlecht in Deutschland, 2000 - 2008

Jahr	Geschlecht	Anzahl Neuerkrankungen NHL (n)	NHL (Rate pro 100.000)	Anzahl Neuerkrankungen Leukämien (n)	Leukämien (Rate pro 100.000)
2000	Frauen	6.080	9,7	5.600	9,0
	Männer	5.920	13,1	5.900	13,4
2001	Frauen	6.050	9,5	5.550	9,0
	Männer	6.150	13,3	6.070	13,5
2002	Frauen	5.920	9,4	5.170	8,5
	Männer	6.140	13,0	5.890	12,9
2003	Frauen	6.090	9,6	5.160	8,4
	Männer	6.310	13,1	6.090	13,1
2004	Frauen	6.340	10,0	5.300	8,6
	Männer	6.670	13,6	6.000	12,7
2005	Frauen	6.180	9,6	5.290	8,5
	Männer	6.630	13,3	6.150	12,7
2006	Frauen	6.220	9,7	5.070	8,1
	Männer	7.090	13,8	6.230	12,8
2007	Frauen	6.430	9,9	5.220	8,2
	Männer	7.250	13,9	6.180	12,3
2008	Frauen	6.430	9,8	5.080	7,9
	Männer	7.270	13,7	6.340	12,4

Quelle: [84, 85]

### *Altersverteilung*

Wie aus Tabelle 3-13 ersichtlich hat zwar die Anzahl der Neuerkrankungen von NHL und Leukämien zugenommen, aber die Neuerkrankungsraten sind bei Leukämien eher konstant geblieben, während bei NHL eine leichte Zunahme zu beobachten ist. Diese Trendentwicklung kann jedoch nicht einfach auf CLL übertragen werden, da die verschiedenen Subtypen der Leukämien unterschiedliche Altersverteilungen aufweisen. Patienten mit CLL sind meistens älter als 70 Jahre. Um diese Aussage zu belegen wurde die Literatur nach Altersverteilung von Patienten mit CLL durchsucht (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Altersverteilung bei CLL/SLL

Referenz	Studiendesign	Patienten (n)	Ergebnisse
statistisches Bundesamt, (Krankenhausfälle), Deutschland, 2012 [83]	nationale Krankenhausstatistik	CLL ICD-10 C91.1 n = 8.288	Alter < 65: 23,6 % Alter ≥ 65: 76,4 %
Nennecke et al., 2014 [76]	6 Krebsregister (2001 – 2010)	n = 7.937 (CLL) n = 640 (SLL) CLL/SLL n = 7.937	Alter < 69: 47,4 % Alter ≥ 70: 52,6 %
Krankenhausstatistik, UK <i>Hospital Episode Statistics (HES)</i> , UK, 2012 [86]	nationale Krankenhausstatistik	CLL ICD-10 C91.1 n = 28.600	Alter < 65: 29,9 % Alter ≥ 65: 70,1 %
Abrisqueta et al., 2009 (Spain) [87]	retrospektive Krankenhaus-Kohortenstudie (1980 – 2008)	CLL ICD-10 C91.1 n = 929	Alter < 60: 32 % Alter ≥ 60: 68 %
HMRN UK 2004-2012 <i>Haematological Malignancy Research Network</i> [71]	bevölkerungsbezogene Kohorte (3.6 Millionen) Forschungsnetzwerk für maligne Hämatologie (2004 – 2011)	CLL ICD-10 C91.1 n = 4.040	Alter < 65: 31,4 %; Alter ≥ 65: 68,6 %
Chandran et al., 2012 [88]	(1992 – 2007)	CLL ICD-10 C91.1	medianes Alter: 68,4

ICD: *International Classification of Diseases*, 10te Überarbeitung

### ***CLL als eine Unterform der Leukämien und Non Hodgkin-Lymphomen***

Das Robert Koch-Institut hat die Anteile verschiedener Subtypen der Leukämien angegeben. Der Anteil der neuerkrankten Patienten mit CLL betrug zwischen 2009 und 2010 37 % [73] (Tabelle 3-17). Eine analoge Tabelle für den Anteil der CLL an Neuerkrankungen des NHL gibt es zwar, jedoch bezieht sich die Tabelle auf ICD-10 C 83 - C85 und ist demnach nicht für die CLL (ICD-10 C91.1) übertragbar. Maurer und Hallek [72] erwähnen, dass die CLL 30 % aller Leukämien des Erwachsenenalters sowie 25 % aller NHL ausmacht. Allerdings sind in dieser Referenz keine weiteren Angaben zur Quelle oder entsprechenden Studien angegeben.

Tabelle 3-17: Anteil der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 - C95, Deutschland, 2009 - 2010

	ALL	CLL	AML	CML	Sonstige
Männer	8 %	40 %	24 %	10 %	18 %
Frauen	8 %	34 %	30 %	10 %	18 %
Gesamt	8 %	<b>37 %</b>	27 %	10 %	18 %

ALL: Akute lymphatische Leukämie (ICD-10 C91.0); CLL: Chronische lymphatische Leukämie (ICD-10 C91.1); AML: Akute myeloische Leukämie (ICD-10 C92.0); CML: Chronische myeloische Leukämie (ICD-10 C92.1)  
Quelle: [73]

### Prävalenz und Überleben

Zunächst wurden in der Literaturrecherche Studien gesucht, die die Prävalenz von CLL bestimmen (Tabelle 3-18). Es wurden in der Recherche nur zwei deutsche Studien identifiziert (Tabelle 3-18), die eine Schätzung der Prävalenz von CLL berichteten. Die berichtete Prävalenz basierte in beiden Studien auf einer Krankenkassendaten-Analyse und betrug 4,53 - 4,95 pro 10.000 Einwohner. Diese berichteten Prävalenzraten würden einer Anzahl von 36.564 - 39.954 Patienten mit CLL in 2014 entsprechen. Die beiden Prävalenzraten beziehen sich auf eine Krankenkassendaten aus dem Jahr 2000 [89] und aus 2007/2008 [90].

Tabelle 3-18: Studien zur Prävalenz von CLL

Referenz / Land	Studiendesign/ Zeitraumen	Patienten (n)	Ergebnisse Prävalenz pro 10.000
Reis et al., 2006 [89]	Krankenkassendaten- analyse, 2000	NHL: n = 4.172	4,53
		CLL: n = 3.226	
Orphanet, 2013 [91]	n. a.	n. a.	2,7
Blankart et al., 2013, Deutschland [90]	Krankenkassendaten- analyse, (2007 – 2008)	n = 4.198	4,95
n. a.: Nicht angegeben			

Die vom RKI berichtete Anzahl der Neuerkrankungen aller Leukämien zwischen 2009 und 2014 (Tabelle 3-13), sowie die Anzahl der Neuerkrankungen zwischen 2000 und 2008 (Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15), so stellt man fest, dass die Anzahl der Neuerkrankungen relative konstant geblieben ist. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Neuerkrankungen der CLL, als eine Krankheit mit > 70 % älteren Patienten (> 65 Jahre), mit der Zunahme der älteren Bevölkerung, auch zunehmen wird. Es wurde in der Literatur keine Studie identifiziert, die den Grad der Zunahme bestimmt hat. Aus diesem Grunde wurde zur Bestimmung des Trends für die Neuerkrankungen der CLL ab 2014 von konstanten altersspezifischen Neuerkrankungsraten ausgegangen. Dazu wurde die Anzahl der Patienten < 65 Jahre und  $\geq$  65 Jahre bestimmt aus dem letzten Jahr. Anhand dieser Anteile wurde die Neuerkrankungsrate für die jeweilige Altersgruppe bestimmt (für die Altersgruppe < 65 Jahre: 1,6 pro 100.000 Einwohner (Mittelwert) (Spannweite: 1,4 - 1,7 pro 100.000 Einwohner)). Für die Altersgruppe  $\geq$  65 Jahre: 16,2 pro 100.000 Einwohner (Mittelwert) (Spannweite: 14,4 - 18,0 pro 100.000 Einwohner). Somit ergibt sich die Zunahme der Neuerkrankungen in den Jahren 2014 - 2020 vor allem durch die demographische Entwicklung, Zunahme der älteren Bevölkerung, zu begründen.

Zur Schätzung der Gesamtprävalenz der CLL (alle lebenden Patienten mit CLL in einem gegebenen Jahr) muss das Überleben bekannt sein (Tabelle 3-19). Das Überleben der Patienten mit CLL unterscheidet sich von dem Überleben der Gesamtindikationen Leukämie oder NHL. Soll die Prävalenz aus der Inzidenz und dem Überleben abgeleitet werden, müssen zunächst patienteneigene Charakteristika die das Überleben beeinflussen, bestimmt werden. Wesentliche Einflussfaktoren sind dabei das Stadium (Tabelle 3-21), Fitness der Patienten

(Tabelle 3-22), sowie der genetische Status bzw. das Vorhandensein einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (Tabelle 3-23). Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen nicht ausreichend auf die Therapien an, und haben daher eine schlechtere Prognose. Eine Molekulargenetik ist jedoch zwingend nur vor geplanter Therapie notwendig, weil der Nachweis einer prognostisch ungünstigen Molekulargenetik per se keine Therapieindikation darstellt und somit keine therapeutische Konsequenz hätte (bei 17p-Deletion - Alemtuzumab statt Zytostatika).

Tabelle 3-19: Überleben bei Patienten mit CLL

Referenz	Studiendesign/ Zeitraumen	Patienten (n)	Überleben
Brenner et al., 2008, USA [23]	SEER Datenbank Analyse (2000 – 2004)	n = 20.847 (CLL)	5-Jahres Überleben: alle: 75,2 % m: 74,4 %, w: 76,4 % 10-Jahres Überleben: alle: 55,4 % m: 53,5 %, w: 58,1 %
Abrisqueta et al., 2009, Spanien [87]	retrospektive Analyse (1980 – 2008)	n = 929	medianes Überleben: 8,8 Jahre (95 %-KI, 8,0 - 9,5) 25 % der Patienten lebten $\geq$ 16 Jahre
Kristinsson et al., 2009, Schweden [79]	schwedisches Krebsregister (1973 – 2003)	n = 11.179	relative Überlebens Ratio (RSR) für die Periode 1994 - 2003: 5-Jahre: 0,73 (0,71 - 0,75) 10-Jahre: 0,53 (0,49 - 0,57) 1980 - 1986: 20-Jahre: 0,19 (0,16 - 0,22)
Eichhorst et al., 2010 Deutschland [92]	Review	n. a.	Überleben nach Binet-Stadium bei Erstdiagnose: Stage A: > 10 Jahre Stage B: > 8 Jahre Stage C: 6,5 Jahre
Eichhorst et al., 2011 Deutschland [12]	Review	n. a.	Überleben nach Binet-Stadium bei Erstdiagnose: Stage A: > 10 Jahre Stage B: > 8 Jahre Stage C: 6,5 Jahre



Referenz	Studiendesign/ Zeitraumen	Patienten (n)	Überleben
Van den Broek et al., 2012, Niederlande [81]	niederländisches Krebsregister (1989 – 2008)	CLL/SLL n = 13.419	Median: 10 Jahre 1-Jahr: m: 86 %-91 %, w: 90 % 3-year: m: 73 %-81 %, w: 81 %-85 % 5-Jahre: m: 61-70 %, w: 76 % 10-Jahre: m: 45 %, w: 51 %-59 %
Toze et al., 2012, Kanada [93]	(1991 – 2009)	n = 49 (CLL/SLL) mit allogener SZT	Überleben: 11,6 Jahre 2-Jahre: 63 % 5-Jahre: 55 %
Grosclaude et al., 2013, Frankreich [94, 95]	Analyse von 12 Krebsregistern (1989 – 2007)	n = 5.894 Sterbefälle innerhalb von 10 Jahren: n = 2.900	1-Jahre: 93 % (92-94) 3-Jahre: 85 % (84-86) 5-Jahre: 76 % (75-78) 10-Jahre: 55 % (52-58)
Monnereau et al., 2013, Frankreich [96]	Analyse von 12 Krebsregistern (1989 – 2007)	n = 5.894 Sterbefälle innerhalb von 10 Jahren: n = 2.900	5-Jahre: m: 76 % (74-78), w: 81 % (79-83) 10-Jahre: m: 53 % (49-58), w: 62 % (59-66)
n. a. Nicht angegeben; SZT, Stammzellentransplantation			

Zur Bestimmung der Fitness sind in der Literatur verschiedene Methoden beschrieben worden. Die Bestimmung der Fitness in Patienten mit CLL kann über verschiedene Parameter wie Alter, ECOG PS, funktionale Parameter, Anzahl und Schweregrad von Komorbiditäten, Ernährungsstatus und andere bestimmt werden [12, 97]. Der *Performance*-Status war viele Jahre der einzige Parameter anhand dessen die Fitness der Patienten und die entsprechende Auswahl der Therapien geknüpft waren. Bezüglich der Patienten mit CLL war der ECOG PS die am häufigsten angewendete Methode die Fitness in diesen Patienten zu bestimmen [98]. Parallel zur Bestimmung der funktionalen Fitness ist die Bestimmung der Komorbiditäten vor Beginn der Therapie wichtig [99]. Die deutsche CLL-Gruppe hat eine vereinfachte Klassifikation zur Bestimmung des Fitness-Status der CLL-Patienten vorgeschlagen. Nach dieser Klassifikation werden Patienten als fit (*go go*), unfit (*slow go*) oder als gebrechlich (*no go*) eingestuft [100, 92]. Es konnte in der Literaturrecherche jedoch nur eine einzige Studie [101] identifiziert werden, in der die Aufteilung der Patienten nach diesem Fitness Status untersucht wurden und aus der man die Anteile der Patienten bezüglich der Fitness ableiten konnte. Ein Beispiel für das Fitnessadaptierte Vorgehen zur Therapieentscheidung ist in der Tabelle 3-20 beschrieben [97].

Tabelle 3-20: Fitnessadaptiertes Vorgehen bei älteren Patienten

<b>medizinische Fitness</b>	Gut	reduziert	stark reduziert
<b>Lebenserwartung</b>	Normal	variabel	Kurz
<b>Behandlung</b>	Standardtherapie	modifizierte Therapie	Symptomorientiert
<b>Versorgungsprinzip</b>	<i>go go</i>	<i>slow go</i>	<i>no go</i>
Quelle: [97]			

Die Aufteilung der Patienten nach Binet-Stadien bei Diagnose (Tabelle 3-21) kann Aufschluss darüber geben, wie viele Patienten zunächst nicht behandelt werden (*watch & wait*). So wird beschrieben, dass im Binet-Stadium A laut Leitlinien keine Therapie empfohlen wird [65, 12]. Es wurde auch in Studien gezeigt, dass eine frühe Therapie dieser Patienten keinen Vorteil brachte [65, 12]. Aus Tabelle 3-21 kann die Aufteilung der CLL-Patienten nach Binet-Stadien bei Diagnose wie folgt zusammengefasst werden: Binet-Stadium A (69 %), Binet-Stadium B (19 %) und Binet-Stadium C (12 %). Diese Verteilung der Patienten nach Binet-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose wird für die Berechnung der Anteile der Patienten mit aktiver, symptomatischer CLL/SLL zugrunde gelegt.

Tabelle 3-21: Verteilung der Patienten nach Stadium (Binet-Stadien)

<b>Reference</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Patienten (n)</b>	<b>Stadienverteilung (%) (Binet-Stadien)</b>
Abrisqueta et al., 2009, Spanien [87]	retrospektive Analyse (1980 – 2008)	n = 929	A (75,6 %) B (15,6 %) C (8,8 %)
Göbel et al., 2013, Deutschland [102]	unizentrische Kohortenstudie	n = 131	A (69,5 %) B (18,3 %) C (11,5 %) fehlend (0,8 %)
Kienle et al., 2010, Deutschland [103]	unizentrische Kohortenstudie	n = 151	A (50,5% - 52,8 %) B (27,5% - 31,6 %) C (17,9% - 19,7 %)
Tjonnfjord et al., 2012, Norwegen [82]	prospektive Kohortenstudie (2007 – 2009)	n = 222	A (80 %) B (12 %) C (8 %)

Tabelle 3-22: Verteilung der Patienten mit CLL/SLL nach ECOG PS

Referenz/Land	Studiendesign / Zeitrahmen	Patienten (n)	Verteilung nach ECOG PS
Rai, 2000 USA [104]	prospektive Studie (1990 - 1994)	n = 544 (CLL)	0 - 1: 95,5 %
Eichhorst et al., 2006 Deutschland [105]	prospektive Studie (1999 - 2003)	n = 375 (CLL), < 66 Jahre	0 - 1: 97,5 %
Hillmen et al., 2007 England [63]	RCT (2001 - 2004)	n = 297 (CLL) <i>WHO</i> <i>Performance-Status</i>	0 - 1: 97 %
Hallek et al., 2010 Deutschland [61]	RCT, Phase III (2003 – 2006)	n = 408 (CLL)	0: 57 %
Zoellner et al., 2012 Deutschland [101]	retrospektive Erhebung von Behandlungsdaten in 817 deutschen onkologischen Zentren (2011)	n = 1.227 (CLL)	0 - 1: 78 % > 2: 22 %
Ysebaert et al., 2014 Europäische Länder [100]	IPSOS Gesundheitssurvey in 5 Ländern (2012 - 2013)	n = 37.119 (CLL)	0 - 1: 85,8 % 0: 33,9 % 1: 51,9 % 2: 10,8 % 3: 0,65 %

ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; GCLLSG: *German CLL Study Group*; WHO: *World Health Organisation*; RCT: *Randomized clinical trial*

Tabelle 3-23: Prävalenz von 17p-Deletion in Patienten mit CLL

Referenz	Studiendesign/Zeitrahmen	Patienten (n)	Prävalenz 17p-Deletion
Döhner et al., 2000 [15]	prospektive Studie (1990 - 1998)	n= 325 (CLL)	7 %
Chevallier et al., 2002 [106]	retrospektive Studie (1987 - 1997)	n = 123 (CLL)	7 %
Catovsky et al., 2007 [107]	multizentrische RCT	n = 777 (CLL)	6 %
Hillmen et al., 2007 [63]	RCT	n = 297 (CLL)	7,5 % (7,2 % - 7,7 %)
Kienle et al., 2010 [103]	unizentrische CLL Kohorten Studie	n = 151	11,9 % - 12,4 %
Tjonnfjord et al., 2012 [82]	prospektive Studie (2007 - 2009)	n = 236	7 %
Hallek et al., 2010 [61]	RCT, Phase III (2003 - 2006)	n = 122	7 % - 10 % (8,5 %)

Referenz	Studiendesign/Zeitraumen	Patienten (n)	Prävalenz 17p-Deletion
Hallek et al., 2013 [108]	Review	n. a.	5 % - 8 %
Stilgenbauer et al., 2014, Deutschland [109]	prospektive RCT (2003 - 2006)	n = 817 (CLL)	8,5 % (8,2 % - 8,4 %); 80% aller Patienten mit 17p-Deletion haben eine TP53-Mutation; folglich haben 4,8% eine TP53-Mutation ohne 17p-Deletion
n. a.: Nicht angegeben; RCT, Randomisierte klinische Studie			

Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 stellen eine Hochrisiko-Gruppe dar, mit der schlechtesten Prognose aller CLL-Patienten und nur wenige Patienten weisen ein Progressionsfreies Überleben (PFS) von mehr als 24 Monaten auf [109]. Das mediane Überleben in Patienten mit einer 17p-Deletion beträgt etwa 32 Monate [110]. In der multivariaten Analyse von Stilgenbauer et al. [109] hatten Patienten mit einer 17p-Deletion im Vergleich zu Patienten ohne 17p-Deletion bezüglich PFS ein HR von 2,916 [95 %-KI: 1,779 - 4,781,  $p < 0,001$ ] und bezüglich des Gesamtüberlebens ein HR von 2,715 [95 %-KI: 1,602 - 4,602,  $p < 0,001$ ].

### ***Erstlinien-Therapien***

Die CLL gilt bis heute als nicht heilbar [72]. Demnach soll die Verbesserung des Patientenbefindens, eine möglichst lange krankheitsfreie Zeit und, nach Möglichkeit, auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Therapie angestrebt werden.

Neue Therapien wie die Purinanaloga (PA), monoklonale Antikörper und Kombinations-Chemo-Immuntherapien haben das Ansprechen auf Therapien sowie das Überleben zwar verbessert [111], allerdings besteht weiterhin noch ein therapeutischer Bedarf an besser wirksamen und verträglicheren Medikamenten.

Schwerpunkte der zur Verfügungen stehenden Therapiemöglichkeiten bei der CLL sind:

- Chemotherapeutika (vor allem Alkylantien wie Chlorambucil, Cyclophosphamid, Bendamustin und das Purinanalogon Fludarabin),
- der CD-20-Antikörper Rituximab und
- der CD-52-Antikörper Alemtuzumab.

Die Therapieentscheidung hängt von patienteneigenen Charakteristika wie der Fitness und Komorbiditäten [112, 113], die unabhängig vom Alter des Patienten zu werten sind, dem Binet-Stadium, den krankheitsassoziierten Symptomen sowie von einer möglichen genetischen Veränderung ab, wobei die Testung auf 17p-Deletion und TP53-Mutation eine entscheidende Rolle spielt. Da Patienten mit einer 17p-Deletion und TP53-Mutation nicht oder nur unzureichend auf eine Erstlinien-Therapie ansprechen, gelten diese Patienten als

Hochrisiko-CLL-Patienten. Diese Patienten sprechen auf eine Fludarabin-basierte Therapie meist nur unzureichend an [114].

Tabelle 3-24: Erstlinien-Therapien für therapie-naive CLL-Patienten gemäß den Leitlinien der DGHO, 2012

<b>Fitness</b>	<b>Therapieoptionen</b>
physisch fit ( <i>go go</i> )	ohne 17p-Deletion: Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab (FCR) oder CLL10 <sup>2</sup> oder B (R) mit 17p-Deletion/ TP53-Mutation: FCR oder Alemtuzumab oder CLL20 gefolgt von allogener SZT
physisch unfit ( <i>slow go</i> )	ohne 17p-Deletion: Chlorambucil+Rituximab (RClb) oder CLL11 <sup>3</sup> Bendamustin+Rituximab [B (R)] FCR mit 17p-Deletion / TP53-Mutation: Alemtuzumab
physisch gebrechlich ( <i>no go</i> )	Supportivtherapie Chlorambucil (CLb) R (Rituximab)
CLL10: FCR vs. B (R) CLL 11: Clb, Obinutuzumab+Chlorambucil vs. Rituximab+Chlorambucil (RClb) vs. Chlorambucil (Clb) Quelle: [65]	

Für symptomatische, therapie-naive Patienten mit CLL stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Vergleiche enthalten also direkte und indirekte Evidenz.

Für Patienten im Binet-Stadium A und B bedarf es häufig zunächst keiner Therapie. Hallek et al [3] haben aus mehreren Studien abgeleitet, dass Patienten im Frühstadium nicht von einer Therapie mit Alkylantien profitieren. Dabei war Chlorambucil viele Jahre die Standard-Therapie bei progressiver CLL [115]. Dies erklärt auch, dass viele Therapieoptionen mit Chlorambucil in der Literatur verglichen worden sind, aber wenige direkt untereinander. Deshalb wurden zwei Netzwerk-Meta-Analysen [116, 117] mit in die Betrachtung einbezogen. Netzwerk-Meta-Analysen erlauben es dann, Ergebnisse aus direkten Vergleichen zwischen zwei Behandlungen und solche aus Vergleichen zwischen anderen Behandlungen effizient zusammenzuführen. Solche gemischten mehreren Studien abgeleitet, dass Patienten im Frühstadium nicht von einer Therapie mit Alkylantien profitieren. Für Patienten mit Binet-Stadium C besteht jedoch immer eine Therapieindikation.

<sup>2</sup> CLL10 - <http://www.dcllsg.de/studie/cll10/index.php>

<sup>3</sup> CLL11 - <http://www.dcllsg.de/studie/cll11/>

Bei symptomatischer, progressiver CLL wird zunächst eine Chemo-Immunotherapie (CIT) (Chemotherapie plus Rituximab) bevorzugt, weil in Studien nachgewiesen wurde, dass das Ansprechen, das Progressionsfreie Überleben (PFS), sowie das Gesamtüberleben verbessert wurde [61, 118, 119]. Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien (FC, FCR, BR) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (< 2 Jahre) erzielen, haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt ein bis zwei Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der *Salvage*-Therapie [65]. Ferner wurde in mehreren Studien bestätigt, dass Patienten die zunächst nicht als refraktär galten, aber früh nach einer Chemotherapie rezidierten (innerhalb von 24 - 36 Monaten), eine sehr schlechte Prognose haben [120, 28, 121, 122].

Mit der Verbesserung der Erstlinien-Therapie in den letzten Jahren, ist eine Verbesserung des Gesamtansprechens von 30 % - 55 % für Chlorambucil (komplettes Ansprechen [CR] Rate: 1,9 % - 10,8 %) [107, 63, 123, 124], bis zu 88 % für Bendamustin (CR bis zu 30,9 %) [62] und sogar bis zu 90 % für FCR (CR Rate 24,3 % - 44,1 %) [61] einhergegangen. Demnach ist der Anteil derjenigen Patienten, die nicht auf die Erstlinien-Therapie ansprechen, stark gesunken, und für den größten Anteil der Patienten, diejenige für die eine Erstlinien-Therapie mit FCR in Frage kommt, auf ca. 10 % gesunken ist [25].

Tabelle 3-25: Erstlinien-Therapien

Therapie	OR (%)	CR (%)	PFS (Monate)	OS
FCR [61]	90 [17p-Deletion: 68]	24,3 - 44,1	30,6 - 51,8	3-Jahresüberleben: 87 % vs. 83 %
Bendamustin + R [B (R)] [62]	88	23,1	33,8	-
Bendamustin [125, 123, 124]	34,6	18,5 - 30,9 (21)	11,5 - 21,6 (21,2)	11,5 – 48,8 Monate
Alemtuzumab Monotherapie [63]	83,2	24,2	14,6 [17p-Deletion: 10,7]	2-Jahresüberleben: 84 %
Chlorambucil Monotherapie [107, 63, 123, 124]	29,9 - 55,4	1, - 10,8	8,3 - 20 [17p-Deletion: 10,7]	5-Jahresüberleben: 59 % (78,8 Monate)
BR: Bendamustin, Rituximab; CR: <i>Complete Response</i> (Komplettes Ansprechen); ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab; OR: <i>Overall Response</i> (Gesamtansprechen); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)				

Zur Bestimmung der Zielpopulation (CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie) sollte zunächst die Klassifikation einer refraktären CLL bestimmt werden. Die aktuellen Leitlinien definieren die refraktäre CLL als Therapieversagen (kein partielles (PR) oder komplettes Ansprechen (CR), oder Progression innerhalb von sechs Monaten der letzten antileukämischen Therapie [3].

Da die Zielpopulation jedoch nicht nur die *refraktären* Fälle sondern auch alle Patienten mit einem Rezidiv umfasst, muss die Bestimmung der Zielpopulation folgende Patienten mit einbeziehen:

- (i) Patienten mit Therapieversagen ((kein partielles (PR) oder komplettes Ansprechen (CR), oder Progression innerhalb von sechs Monaten der letzten antileukämischen Therapie;
- (ii) Patienten, die nach Primärtherapie ein komplettes Ansprechen (CR) hatten, jedoch in dem Betrachtungsjahr ein Rezidiv bzw. Progression erleiden (diese Patienten umfassen auch solche, die ihre Ersttherapie in vorherigen Jahren erhalten haben und im Betrachtungsjahr ein Rezidiv erleiden).

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die einen symptomatischen Verlauf zum Zeitpunkt der Diagnose oder zu einem späteren Zeitpunkt aufweisen, werden folgende Schritte vorgenommen:

Bestimmung derjenigen Patienten, die bei Diagnose eine asymptomatische bzw. inaktive Erkrankung aufweisen und demnach zunächst keine Erstlinien-Therapie erhalten. Nach den aktuellen Leitlinien besteht eine Therapieindikation allgemein im Binet-Stadium C sowie im Binet-Stadium B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [65]. Aus diesem Grunde sollte davon ausgegangen werden, dass einige Patienten in den Binet-Stadien A und B durchaus eine Therapie erhalten könnten. Es gibt kaum Daten zur Bestimmung der Anteile der Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten. Eine Marktforschungsstudie [101] hat allerdings Daten zu diesen Anteilen erarbeitet. In dieser Studie erhielten 4 % aller Patienten in Binet-Stadium A, 45 % aller Patienten in Binet-Stadium B und 86 % aller Patienten in Binet-Stadium C eine Erstlinien-Therapie.

Folgt man den Angaben der Studie von Zöllner et al. [101] kann man die Anteile derjenigen Patienten, die in den jeweiligen Binet-Stadien behandelt worden sind mit dem Anteil der Binet-Stadienverteilung an sich multiplizieren und erhält dann die Anteile der Patienten insgesamt, die behandelt worden sind. Zum Beispiel aus dem Anteil der Patienten von Binet-Stadium A (69,2 %) erhielten 4 % eine Behandlung [101]. Die Anteile der so berechneten Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhielten sind in Tabelle 3-26 dargestellt.

Tabelle 3-26: Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie

Binet-Stadium	Verteilung bei Diagnose (%)	behandelte Patienten nach Binet-Stadium (%)	Patienten, die eine Erstlinien-Therapie bekommen könnten (%)	Patienten mit asymptomatischer CLL ( <i>watch &amp; wait</i> )(%)
A	69	4	2,8	66,2
B	19	45	8,6	10,5
C	12	100	12	0
insgesamt	100	24	23,3	76,7

Obwohl die Studie von Zoellner et al. [101] für Binet-Stadium C angibt, dass nur 86 % eine Behandlung bekamen, wurde in der vorliegenden Berechnung angenommen, dass alle Patienten im Binet-Stadium C behandelt werden, inklusive derjenigen Patienten, die nur Supportivtherapie erhalten. Diejenigen Patienten mit Supportivtherapie (16 %), werden mit in die Zielpopulation einbezogen, und entsprechen in etwa dem Anteil der Patienten aus Binet-Stadium C, die in der Studie von Zoellner et al. [101] keine Therapie erhielten.

Aus oben genannten Berechnungen kann demnach davon ausgegangen werden, dass ca. 76,7 % der neu diagnostizierten Patienten zunächst keine Behandlung erhalten, bzw. einen zunächst asymptomatischen Krankheitsverlauf aufzeigen und in den Patientenpool *watch & wait* bis zu einer Progression verharren.

### **Anteil der GKV-Patienten**

Die Anzahl der GKV-Versicherten und deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2010, 2011 und 2012 sind in Tabelle 3-27 dargestellt. Nach einer Abnahme der GKV-Versichertenzahl von 2010 auf 2011, konnte danach ein leichter Anstieg verzeichnet werden, während die Gesamtbevölkerung in Deutschland im gleichen Zeitraum stetig abnahm.

Tabelle 3-27: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland

	2011	2012	2013
Gesamtbevölkerung in Deutschland	80.327.900	80.523.700	80.716.000
GKV-Versicherte	69.609.742	69.716.066	69.854.922
Anteil GKV Versicherter (%)	86,7%	86,6%	86,5%
Quelle: [126] Von IQWiG empfohlene Quelle: [127] Bevölkerungszahlen: [128]			

*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.*

Zur Bestimmung der Änderung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren müssten historische Daten für mehrere Jahre vorliegen. Solche Daten liegen momentan in Deutschland nur für alle Leukämien und NHL vor, nicht aber speziell für CLL. Die einzige Quelle, die eine Trendentwicklung aufzeigen könnte wären die Krankenhausentlassungsstatistiken, *Behandelte Fälle der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2012* (Tabelle 3-12) [83]. Allerdings kann man nicht eindeutige Schlüsse aus diesen Statistiken ziehen, da die Einweisung ins Krankenhaus von verschiedenen Faktoren abhängig ist, und die Methoden der Datenerfassung sich geändert haben.



Durch den steigenden Anteil der Älteren in der deutschen Gesellschaft müsste auch davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten mit CLL schon aufgrund des demografischen Wandels zunehmen wird, da der Hauptanteil (> 70 %) der Patienten mit CLL älter als 65 Jahre ist (Tabelle 3-16). Diese Tatsache soll bei der Schätzung der Änderungen der Neuerkrankungen in den nächsten fünf Jahren (Tabelle 3-27) berücksichtigt werden. Dafür wurde die Neuerkrankungsrate von CLL für die Altersgruppe > 65 Jahren errechnet und für die Jahre 2014 - 2020 die Anzahl der CLL basierend auf dieser konstanten altersspezifischen Rate berechnet. Dabei ergab sich für Gesamtzahl der CLL eine konstant steigende Anzahl der CLL-Patienten, allein aufgrund der demografischen Entwicklung (Tabelle 3-28).

Für die 5-Jahresprävalenzen für die Jahre 2012 - 2018 wurde jeweils ein niedrigster Wert (Minimum), ein höchster Wert (Maximum) sowie ein Mittelwert errechnet. In Tabelle 3-28 ist die Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz der CLL in Deutschland in den nächsten fünf Jahren aufgezeigt.

Tabelle 3-28: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der CLL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz (n) Patienten mit CLL (Mittelwert)</b>	<b>Prävalenz (aller lebenden Patienten mit CLL) (Mittelwert)</b>	<b>Inzidenz aller symptomatischen CLL-Patienten die für eine Erstlinien-Therapie in Frage kommen (Mittelwert)</b>
2012	3.565	32.693 (40,6 je 100.000)	2.388 (2,9 pro 100.000)
2013	3.561	32.771 (40,6 je 100.000)	2.385 (2,9 pro 100.000)
2014	3.559	32.771 (40,6 je 100.000)	2.384 (2,9 pro 100.000)
2015	3.838	32.771 (40,6 je 100.000)	2.571 (3,2 pro 100.000)
2016	3.912	33.901 (42,0 je 100.000)	2.621 (3,2 pro 100.000)
2017	3.949	35.434 (43,9 je 100.000)	2.645 (3,3 pro 100.000)
2018	3.968	37.533 (46,5 je 100.000)	2.658 (3,3 pro 100.000)
2019	3.977	40.358 (50,0 je 100.000)	2.664 (3,3 pro 100.000)

Die geschätzte Inzidenz basiert auf der Annahme einer konstanten altersspezifischen Neuerkrankungsrate: für Patienten < 65 Jahren (1,7 pro 100.000) und für die Altersgruppe ≥ 65 (15,1 pro 100.000). Aufgrund der demografischen Verschiebung (Zunahme der älteren Bevölkerung) nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen stärker zu als bei Zugrundelegung einer allgemeinen konstanten Neuerkrankungsrate.

Zur Bestimmung der Prävalenz wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche (Tabelle 3-18) gemittelt. Die in der Analyse von Blankart et al. [90] berichtete Prävalenz von 4,9 pro 10.000 entspricht einem Gesamtüberleben (OS) von ca. 10,86 Jahren. Diese Gesamtüberlebenszeit ist jedoch in den letzten Jahren verbessert worden, vor allem für Patienten im Binet-Stadium C von 1,5 - 3,0 [92] auf 6,5 Jahre [12] (Tabelle 3-19). Durch die Einführung von IMBRUVICA<sup>®</sup> und anderen neuen Substanzen zur Therapie der CLL ist davon auszugehen, dass sich die Gesamtüberlebenszeit verlängert.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-29: 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 (86,5 %) in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<i>Ibrutinib</i>	<b>3.572 (2.639 - 4.261)</b>	3.090 (2.283 - 3.686)
<i>Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</i>	280 (207 - 334)	242 (179 - 289)
<i>erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie</i>	3.292 (2.432 - 3.927)	2.848 (2.104 - 3.397)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-30: Herleitung der Zielpopulation: CLL, 2014

	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>Bevölkerung</b>	80.716.000	80.716.000	80.716.000
<b>1. Prävalenz - Gesamtanzahl der lebenden Patienten mit einer CLL</b>	32.771	21.793	39.954
<i>Rate pro 100.000 (Tabelle 3-18)</i>	40,6	27,5	49,5
<b>2. Anzahl der Neuerkrankungen mit CLL</b>	3.455	3.132	3.915
<i>Rate pro 100.000 (Tabelle 3-11, deutsche Quellen)</i>	4,28	3,88	4,85
<i>Davon</i>			
2.1 aktive, symptomatische Erkrankung (23,3 %); (Tabelle 3-26) [101]	805	730	912
2.2 inaktive, asymptomatische Erkrankung (76,7 %);(Tabelle 3-26) [101]	2.650	2.402	3.003
<b>3. Anzahl Patienten, die aus einer <i>watch &amp; wait</i> in eine symptomatische Erkrankung übergegangen sind und nun eine Erstlinien-Therapie bekommen (4,5 %) [129]</b>	1.310	840	1.622
<b>4. Gesamtzahl Patienten mit aktiv (2.1 + 3.), symptomatische Erkrankung, davon:</b>	2.124	1.569	2.534
4.1 Patienten: fit [ <i>go go</i> ] - 58 % [101]	1.232	910	1.470
4.1.1 ohne 17p-Deletion, und ohne TP53 - 86,8 % [109]	1.070	790	1.276
4.1.2 mit 17p-Deletion inklusive der Schnittmenge 17p-Deletion und TP53 - 8,4 % [109]	103	76	123
4.1.3. mit TP53 (ohne 17p-Deletion) - 4,8 % [130, 109, 131]	59	44	70
4.2 Patienten: unfit [ <i>slow go</i> ] - 26 % [101]	552	408	659
4.2.1 ohne 17p-Deletion und ohne TP53– 86,8 % [101]	479	354	572
4.2.2 mit 17p-Deletion inklusive der Schnittmenge 17p-Deletion und TP53 - 8,4 % [109]	46	34	55
4.2.3 mit TP53 (ohne 17p-Deletion) - 4,8 % [130, 109, 131]	26	20	31
4.3 Patienten: gebrechlich [ <i>no go</i> ] – 16 % [101]			
4.3.1 ohne 17p-Deletion - 86,8 % [109]	340	251	405
4.3.2 mit 17p-Deletion inklusive der Schnittmenge 17p-Deletion und TP53 - 8,4 % [109]	295	218	352
4.3.3 mit TP53 (ohne 17p-Deletion) - 4,8 % [130, 109, 131]	29	21	34
	16	12	19

	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>5. Zielpopulation – Erstlinientherapie</b> ( <i>CLL-Patienten mit 17p-Deletion und /oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</i> ):			
5.1 alle fitten [ <i>go go</i> ], mit del17p und /oder TP53	162	120	194
5.2 alle unfitten [ <i>slow go</i> ], mit del17p und /oder TP53	73	54	87
5.3 alle gebrechlichen [ <i>no go</i> ], mit del17p und /oder TP53	45	33	53
<b>5.4 Zielpopulation – Erstlinientherapie (Summe 5.1 bis 5.3)</b>	<b>280</b>	<b>207</b>	<b>334</b>
<b>6. Zielpopulation – Zielpopulation – Zweitlinientherapie (alle Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben und für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen)</b>			
<b>6.1 alle Patienten, die kein Ansprechen auf Erstlinientherapie zeigten (Tabelle 3-25)</b>			
<b>6.1.1 fitte Patienten [<i>go go</i>]</b>	1.232	910	1.470
<b>6.1.1.1 fitte Patienten [<i>go go</i>], ohne 17p-Deletion/T53 – FCR</b>	1.070	790	1.276
Gesamtansprechen (OR) – 90 % [61]	963	711	1.148
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (10 %)</b>	<b>107</b>	<b>79</b>	<b>128</b>
<b>6.1.1.2 fitte Patienten [<i>go go</i>], mit del17p und/oder TP53 - FCR+aSZT</b>	81	60	97
Gesamtansprechen (OR) – 68 % [61]	55	41	66
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (32 %)</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>31</b>
<b>6.1.1.3 fitte Patienten [<i>go go</i>], mit del17p und/oder TP53 - Alemtuzumab</b>	81	60	97
Gesamtansprechen (OR) – 68 % [63]	52	38	62
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (36 %)</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>35</b>
<b>6.1.2 unfitte Patienten [<i>slow go</i>]</b>	552	408	659
<b>6.1.2.1 unfitte Patienten [<i>slow go</i>], ohne 17p-Deletion/T53 – Chlorambucil – 50 % Anteil von 4.2.1</b>	240	177	286
Gesamtansprechen (OR) – 42,7 % [61]	102	76	122
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (57,3 %)</b>	<b>137</b>	<b>102</b>	<b>164</b>
<b>6.1.2.2 unfitte Patienten [<i>slow go</i>], ohne 17p-Deletion - Bendamustine+R – 50 % Anteil von 4.2.1</b>	240	177	286
Gesamtansprechen (OR) – 88 % [62]	211	156	252
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (12 %)</b>	<b>29</b>	<b>21</b>	<b>34</b>
<b>6.1.2.4 unfitte Patienten [<i>slow go</i>], mit del17p und/oder TP53 – Alemtuzumab</b>	73	54	87
Gesamtansprechen (OR) – 64 %	47	34	56
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (36 %)</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>31</b>

	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>6.1.3 gebrechliche Patienten [no go], ohne 17p-Deletion/T53</b>	295	218	352
Gesamtansprechen (OR) – 50 %	148	109	176
<b>refraktäre Patienten – ohne OR - 50 %</b>	<b>148</b>	<b>109</b>	<b>176</b>
<b>6.1.6 gebrechliche Patienten [no go], mit del17p und/oder TP53</b>	45	33	53
Gesamtansprechen (OR) – 50 %	22	17	27
<b>refraktäre Patienten – ohne OR (50 %)</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	<b>27</b>
<b>6.1.4 Summe aller Patienten, ohne Ansprechen auf die Erstlinientherapie</b>	<b>524</b>	<b>388</b>	<b>626</b>
<b>6.2 alle Patienten, die ein Rezidiv nach Erstlinientherapie aufzeigten (Patienten mit Progress) - und demnach für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen</b>			
<b>6.1.1 fitte Patienten [go go]</b>	1.232	910	1.470
<b>6.1.1.1 fitte Patienten [go go ], ohne 17p-Deletion/T53 – FCR</b>	1.070	790	1.276
Gesamtansprechen (OR) – 90 % [61]	963	711	1.148
Patienten noch in Remission (PFS nach 3 Jahren): 65 %	<b>1.877</b>	<b>1.387</b>	<b>2.239</b>
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 3 Jahren	2.888	2.134	3.445
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>291</b>	<b>215</b>	<b>347</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (3-Jahres OS: 87 %)	46	34	55
<b>6.1.1.2 fitte Patienten [go go], mit del17p und/oder TP53 - FCR+aSZT</b>	81	60	97
Gesamtansprechen (OR) – 68 %	55	41	66
Patienten noch in Remission (PFS nach 3 Jahren): 18 %	30	22	36
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 3 Jahren	166	122	198
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr – 32 %</b>	<b>28</b>	<b>21</b>	<b>34</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (3-Jahres OS: 38 %)	17	12	20
<b>6.1.1.3 fitte Patienten [go go], mit del17p und/oder TP53 – Alemtuzumab</b>	81	60	97
Gesamtansprechen (OR) – 64 % [63]	52	38	62
Patienten noch in Remission (PFS nach 3 Jahren): 18 %	28	21	33
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 3 Jahren	156	115	186
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>31</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (3-Jahres OS: 38 %)	17	12	20

	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>6.1.2 unfitte Patienten [slow go]</b>	552	408	659
<b>6.1.2.1 unfitte Patienten [slow go], ohne 17p-Deletion/T53 – Chlorambucil</b>	240	177	286
Gesamtansprechen (OR) – 42,7 % [61]	102	76	122
Patienten noch in Remission (PFS nach 2 Jahren): 18 %	37	27	44
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 2 Jahren	205	151	244
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>66</b>	<b>49</b>	<b>79</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (5-Jahres OS: 63,4 %)	<b>18</b>	<b>13</b>	<b>21</b>
<b>6.1.2.2 unfitte Patienten [slow go], ohne 17p-Deletion - Bendamustine+R</b>	240	177	286
Gesamtansprechen (OR) – 88 % [62]	211	156	252
Patienten noch in Remission (PFS nach 3 Jahren): 37,3 % [63]	157	116	188
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 3 Jahren	422	312	503
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>121</b>	<b>89</b>	<b>144</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (3-Jahres OS: 38 %)	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>14</b>
<b>6.1.2.4 unfitte Patienten [slow go], mit del17p und/oder TP53 – Alemtuzumab</b>	73	54	87
Gesamtansprechen (OR) – 64 % [63]	47	34	56
Patienten noch in Remission (PFS nach 3 Jahren): 37,3 %	35	26	41
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 3 Jahren	93	69	111
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>8</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (2-Jahres OS: 38 %)	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>27</b>
<b>6.1.3 gebrechliche Patienten [no go], ohne 17p-Deletion/T53</b>	295	218	352
Gesamtansprechen (OR) - 50 %	148	109	176
Patienten noch in Remission (PFS 2 Jahren):	30	22	35
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 2 Jahren	295	218	352
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>59</b>	<b>44</b>	<b>70</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (2-Jahres OS: 50 %)	74	55	88

	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>6.1.6 gebrechliche Patienten [<i>no go</i>], mit del17p und/oder TP53</b>	45	33	53
Gesamtansprechen (OR) – 50 %	22	17	27
Patienten noch in Remission (PFS nach 2 Jahren):	0	0	0
alle Patienten mit Gesamtansprechen nach 2 Jahren	45	33	53
<b>Patienten mit Rezidiv in aktuellem Jahr</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>13</b>
verstorbene Patienten im aktuellen Jahr (2-Jahres OS: 50 %)	11	8	13
<b>6.2 jährliche Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie</b>	<b>609</b>	<b>450</b>	<b>727</b>
<b>6.3 Zielpopulation –Zweitlinientherapie (alle refraktären und rezidierten aus Erstlinientherapie)</b>	<b>1.134</b>	<b>838</b>	<b>1.352</b>
<i>davon</i>			
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53</b>	<b>958</b>	<b>707</b>	<b>1.142</b>
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>176</b>	<b>130</b>	<b>210</b>
<b>Zielpopulation Zweit- und Folgelinien</b>			
<b>Zweitlinientherapie</b>	<b>1.134</b>	<b>838</b>	<b>1.352</b>
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53 - nach Erstlinie</b>	<b>958</b>	<b>707</b>	<b>1.142</b>
<i>von denen nach Zweitlinientherapie:</i>			
- refraktär - 30 %	287	212	343
- Rezidiv/Progression	479	354	571
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 20 %	192	141	228
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>176</b>	<b>130</b>	<b>210</b>
<i>von denen nach Zweitlinientherapie:</i>			
- refraktär - 60 %	106	78	126
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr (40 %)	70	52	84

	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Drittlinientherapie</b>	<b>872</b>	<b>644</b>	<b>1.040</b>
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53</b>	<b>766</b>	<b>566</b>	<b>914</b>
<i>von denen nach Drittlinientherapie:</i>			
- refraktär - 30 %	230	170	274
- Rezidiv/Progression Durchschnittliches PFS von FCR, B+R, F+A	383	283	457
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 20 %	153	113	183
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>106</b>	<b>78</b>	<b>126</b>
<i>von denen nach Drittlinientherapie:</i>			
- refraktär - 60 %	63	47	76
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 40 %	42	31	50
<b>Viertlinie</b>	<b>676</b>	<b>500</b>	<b>807</b>
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53</b>	<b>613</b>	<b>453</b>	<b>731</b>
<i>von denen nach Viertlinientherapie:</i>			
- refraktär - 50 %	306	226	366
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 50 %	306	226	366
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>63</b>	<b>47</b>	<b>76</b>
<i>von denen nach Viertlinientherapie:</i>			
- refraktär - 60 %	38	28	45
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 40 %	25	19	30
<b>Fünftlinientherapie</b>	<b>344</b>	<b>254</b>	<b>411</b>
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53</b>	<b>306</b>	<b>226</b>	<b>366</b>
<i>von denen nach Fünftlinientherapie:</i>			
- refraktär - 50 %	153	113	183
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 50 %	153	113	183
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>38</b>	<b>28</b>	<b>45</b>
<i>von denen nach Fünftlinientherapie:</i>			
- refraktär - 60 %	23	17	27
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 40 %	15	11	18



	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Sechstlinientherapie</b>	<b>176</b>	<b>130</b>	<b>210</b>
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53</b>	<b>153</b>	<b>113</b>	<b>183</b>
<i>von denen nach Sechstlinientherapie:</i>			
- refraktär - 50 %	77	57	91
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 50 %	77	57	91
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>27</b>
<i>von denen nach Sechstlinientherapie:</i>			
- refraktär - 60 %	14	10	16
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 40 %	9	7	11
<b>Siebtlinientherapie</b>	<b>90</b>	<b>67</b>	<b>108</b>
<b>Patienten ohne 17p-Deletion, ohne TP53</b>	<b>77</b>	<b>57</b>	<b>91</b>
<i>von denen nach Siebentlinientherapie:</i>			
- refraktär - 50 %	38	28	46
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 50 %	38	28	46
<b>Patienten mit 17p-Deletion, mit TP53</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>16</b>
<i>von denen nach Siebentlinientherapie:</i>			
- refraktär - 60 %	8	6	10
- Rezidiv/Progression	0	0	0
- Gestorbene im aktuellen Jahr - 40 %	5	4	7
<b>Gesamt Zielpopulation - mit gebrechlichen Patienten/BSC</b>	<b>3.572</b>	<b>2.639</b>	<b>4.261</b>
davon:			
Erstlinientherapie mit BSC Patienten	280	207	334
Zweitlinientherapie	1.134	838	1.352
Drittlinientherapie	872	644	1.040
Viertlinientherapie	676	500	807
Fünftlinientherapie	344	254	411
Sechstlinientherapie	176	130	210
Siebtlinientherapie	90	67	108

	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>Zielpopulation insgesamt</b>	<b>3.572</b>	<b>2.639</b>	<b>4.261</b>
<b>Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</b>	<b>280</b>	<b>207</b>	<b>334</b>
<b>erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie</b>	<b>3.292</b>	<b>2.432</b>	<b>3.927</b>
BSC: <i>Best Supportive Care</i> , FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, OR: <i>Overall Response</i> (Gesamtansprechen) PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)			

Das hier beschriebene Modell zur Herleitung der Zielpopulation basiert auf der Inzidenz der CLL. Zunächst werden die Patienten in die Gruppen Patienten mit aktiver symptomatischer und inaktiver asymptomatischer Erkrankung eingeteilt. Aus dem Prävalenzpool werden diejenigen Patienten hinzugerechnet, die aus dem *watch & wait*-Status (2.2) in eine aktiv symptomatische Erkrankung übergehen ( $3 = (1.-2.) * 4,5 \%$ ). Die Patienten werden in die drei Fitnessstadien „fit (*go go*)“ (4.1 = 6.1.1), „unfit (*slow go*)“ (4.2 = 6.1.2) und „gebrechlich (*no go*)“ (4.3 = 6.1.3) eingeteilt.

Zur Ermittlung der Zielpopulation für eine Erstlinien-Therapie, werden diejenigen Patienten mit erstmalig aktiv symptomatischer CLL-Erkrankung mit 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation berücksichtigt (Summe aus 4.1.2, 4.1.3, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2 und 4.3.3).

Zur Ermittlung derjenigen Patienten, die mindestens eine Vortherapie hatten, wurden zunächst die Patienten unterteilt in Patienten, die kein Ansprechen auf die Erstlinientherapie zeigten (6.1), und Patienten, die nach Erstlinientherapie ein Rezidiv entwickelten (6.2). Die Patienten wurden je nach ihrem individuellen Fitnessstadium den jeweiligen Therapien zugeordnet.

Zur Bestimmung der refraktären Patienten wurden aus der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Therapie diejenigen Patienten abgezogen, die ein Gesamtansprechen hatten. Im Anschluss wurde die Summe aus allen refraktären Patienten nach Erstlinientherapie gebildet (6.1).

Zur Bestimmung der „Patienten mit Rezidiv im aktuellen Jahr“ wurde von „Allen Patienten mit Gesamtansprechen“ in der jeweiligen Therapie die „Patienten noch in Remission“ sowie „Verstorbene Patienten im aktuellen Jahr“ abgezogen. Zur Ermittlung „Jährliche Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie“ (6.2) wurden alle Patienten mit Rezidiv im aktuellen Jahr aufsummiert.

Für die weiteren Therapielinien wurde die Patienten in Patienten mit und ohne del17p und TP53 Mutation eingeteilt.

„Patienten mit del17p, mit TP53“ ergeben sich aus der Summe der refraktären Patienten von 6.1.1.2, 6.1.1.3, 6.1.2.4, 6.1.6 und den Patienten mit Rezidiv von 6.1.1.2, 6.1.1.3, 6.1.2.4, 6.1.6.

„Patienten ohne del17p, ohne TP53“ ergeben sich aus der Summe der refraktären Patienten von 6.1.1.1, 6.1.2.1, 6.1.2.2, 6.1.3 und den Patienten mit Rezidiv von 6.1.1.1, 6.1.2.1, 6.1.2.2, 6.1.3.

Die Patienten mit Rezidiv in den Folgelinien ergeben sich aus der den Patienten, in der jeweiligen Therapielinien und abhängig, ob mit oder ohne del17p, mit TP53 abzüglich der refraktären Patienten und abzüglich der verstorbenen Patienten. Die Refraktären und die Verstorbenen wurden mit den jeweils angegebenen Anteilen berechnet.

Die Zielpopulation der Erstlinientherapie beläuft sich auf 280 (207 - 334) Patienten. Die Zielpopulation aller Patienten mit mindestens einer Vortherapie ergibt sich aus den Summen der Zweit- bis Siebtlinie und beläuft sich insgesamt auf 3.292 (2.432 - 3.927) Patienten. Insgesamt beläuft sich die Zielpopulation auf 3.572 (2.639 - 4.261) Patienten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 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 3-31: 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
Ibrutinib	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	erheblich	242 (179 - 289)
Ibrutinib	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie	erheblich	2.848 (2.104 - 3.397)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Abschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die durch eine Behandlung mit Ibrutinib einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen erreichen beruht auf den in Abschnitt 3.2.5 ermittelten Patientenzahlen und auf dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung.

Zur Bestimmung der Prävalenz wurden in der Literaturrecherche Studien gesucht, die die Prävalenz von CLL bestimmen (Tabelle 3-18). Es wurden in der Recherche nur zwei deutsche Studien sowie Angaben aus dem Orphanet identifiziert (Tabelle 3-18), die eine Schätzung der Prävalenz von CLL berichteten. Die berichtete Prävalenz basierte in beiden Studien auf einer Krankenkassendaten-Analyse und betrug 4,53 - 4,95 pro 10.000 Einwohner, bei Orphanet 2,7 je 10.000 Einwohner. Diese berichteten Prävalenzraten würden einer Anzahl von 21.793 - 39.954 Patienten mit CLL in 2014 entsprechen. Die beiden Prävalenzraten beziehen sich auf Krankenkassendaten aus dem Jahr 2000 [89] und aus 2007/2008 [90] sowie Orphanet 2013 [91].

Die identifizierten Inzidenz-/Neuerkrankungsraten der CLL für Deutschland stammen aus Krebsregistern in Deutschland (Tabelle 3-11) und zeigten eine Spannweite von 3,88 - 4,85 pro 100.000 Einwohner auf. Diese Inzidenz-/Neuerkrankungsraten entsprechen einer Anzahl von 3.132 - 3.915 Patienten die in 2014 neu an einer CLL erkrankt sind. Bei der Zielpopulation handelt es sich bei der Erstlinien-Therapie um erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Ebenso handelt es sich um erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens *erheblich* gilt für die Zielpopulation erwachsener CLL-Patienten bei Erstlinien-Therapie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Das Ausmaß *erheblich* gilt für erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der chronischen lymphozytischen Leukämie (CLL) in Deutschland wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur über die Datenbank Pubmed [132], als auch graue Literatur aus den Datenbanken der Krebsregister und veröffentlichten Berichten, und die aktuelle Leitlinien in Deutschland zur Behandlung der CLL, durchsucht. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie der CLL bewertet.

Die Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Einschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Alle Abstracts, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die Abstracts wurden gesichtet und die relevanten Artikel im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des CLL in Deutschland gesichtet.

- Einschlusskriterien: deutsche und englische Literatur, genaue Angaben der Methoden, des Patientenkollektivs, Zeiträume der Erhebung/Studie, angegebene Definitionen der Variablen, wie z. B. Binet-Stadien, ECOG PS, Fitness Status, Subgruppen (17p-Deletion), Therapien.
- Schlüsselwörter: Inzidenz, Prävalenz, Überleben, Purinanaloga, Progressionsfreies Überleben, komplettes Ansprechen (*Complete Response*), partielles Ansprechen (*Partial Response*), Gesamtüberleben (*Overall Survival*), refraktär (Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie), chronische lymphatische Leukämie, kleinzelligen B-Zell-Lymphom.
- für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Homepage des Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [126], sowie die von IQWiG empfohlene Quelle: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [127] konsultiert.

Für die Identifikation von weiteren Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des Robert Koch-Institutes [84, 85] sowie GLOBOCAN [133] konsultiert und das Internet nach weiteren Quellen durchsucht.

### 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. M. Shanshal & R. Y. Haddad 2012. Chronic lymphocytic leukemia. *Disease-a-month : DM*, 58, 153-67.
2. T. Zenz, D. Mertens, R. Kuppers, H. Dohner & S. Stilgenbauer 2010. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews. Cancer*, 10, 37-50.
3. M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky, F. Caligaris-Cappio, G. Dighiero, H. Dohner, P. Hillmen, M. J. Keating, E. Montserrat, K. R. Rai, T. J. Kipps & Leukemia International Workshop on Chronic Lymphocytic 2008. 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*, 111, 5446-56.
4. N. Mueller-Hermelink, H. Braumuller, B. Pichler, T. Wieder, R. Mailhammer, K. Schaak, K. Ghoreschi, A. Yazdi, R. Haubner, C. A. Sander, R. Mocikat, M. Schwaiger, I. Forster, R. Huss, W. A. Weber, M. Kneilling & M. Rocken 2008. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis. *Cancer cell*, 13, 507-18.
5. A. C. Rawstron & P. Hillmen 2010. Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Best practice & research. Clinical haematology*, 23, 61-9.
6. E. Campo, S. H. Swerdlow, N. L. Harris, S. Pileri, H. Stein & E. S. Jaffe 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117, 5019-32.
7. N. L. Harris, E. S. Jaffe, J. Diebold, G. Flandrin, H. K. Muller-Hermelink, J. Vardiman, T. A. Lister & C. D. Bloomfield 1999. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 10, 1419-32.
8. G. Gaidano, R. Foa & R. Dalla-Favera 2012. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *The Journal of clinical investigation*, 122, 3432-8.
9. A. Cuneo, F. Cavazzini, M. Ciccone, M. Dabusti, F. Cibien, G. Daghia, O. Sofritti, G.M. Viglione & G. M. Rigolin 2009. Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports*, 3, 86-90.
10. D. Oscier, C. Dearden, E. Eren, C. Fegan, G. Follows, P. Hillmen, T. Illidge, E. Matutes, D. W. Milligan, A. Pettitt, A. Schuh, J. Wimperis & Haematology British Committee for Standards in 2012. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 159, 541-64.
11. V. Liso & R. Rizzi 2009. The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports*, 3, 93-6.
12. B. Eichhorst, M. Dreyling, T. Robak, E. Montserrat, M. Hallek & Esmo Guidelines Working Group 2011. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 22 Suppl 6, vi50-4.
13. A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, W. G. Wierda, J. S. Abramson, R. H. Advani, C. B. Andreadis, N. Bartlett, N. Bellam, J. C. Byrd, M. S. Czuczman, L. E. Fayad, R. I. Fisher, M. J. Glenn, N. L. Harris, R. T. Hoppe, S. M. Horwitz, C. R. Kelsey, Y. H. Kim, S. Krivacic, A. S. LaCasce, A. Nademanee, P. Porcu, O. Press, R. Rabinovitch, N. Reddy, E. Reid, L. Sokol, L. J. Swinnen, C. Tsien, J. M. Vose, J. Yahalom, N. Zafar, M. Dwyer & H. Sundar 2014. Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 12, 916-46.
  14. R. S. Dronca, D. Jevremovic, C. A. Hanson, K. G. Rabe, T. D. Shanafelt, W. G. Morice, T. G. Call, N. E. Kay, C. S. Collins, S. M. Schwager, S. L. Slager & C. S. Zent 2010. CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 78 Suppl 1, S35-41.
  15. H. Dohner, S. Stilgenbauer, A. Benner, E. Leupolt, A. Krober, L. Bullinger, K. Dohner, M. Bentz & P. Lichter 2000. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 343, 1910-6.
  16. A. Schnaiter & S. Stilgenbauer 2013. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematology/oncology clinics of North America*, 27, 289-301.
  17. D. A. Landau, S. L. Carter, P. Stojanov, A. McKenna, K. Stevenson, M. S. Lawrence, C. Sougnez, C. Stewart, A. Sivachenko, L. Wang, Y. Wan, W. Zhang, S. A. Shukla, A. Vartanov, S. M. Fernandes, G. Saksena, K. Cibulskis, B. Tesar, S. Gabriel, N. Hacohen, M. Meyerson, E. S. Lander, D. Neuberg, J. R. Brown, G. Getz & C. J. Wu 2013. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*, 152, 714-26.
  18. A. Rosenwald, E. Y. Chuang, R. E. Davis, A. Wiestner, A. A. Alizadeh, D. C. Arthur, J. B. Mitchell, G. E. Marti, D. H. Fowler, W. H. Wilson & L. M. Staudt 2004. Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response. *Blood*, 104, 1428-34.
  19. K. W. Yee & S. M. O'Brien 2006. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 81, 1105-29.
  20. J. L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero, C. Chastang, H. Piguier, J. Goasguen, G. Vaugier, G. Potron, P. Colona, F. Oberling, M. Thomas, G. Tchernia, C. Jacquillat, P. Boivin, C. Lesty, M. T. Duault, M. Monconduit, S. Belabbes & F. Gremy 1981. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48, 198-206.
  21. J. L. Binet, M. Lepoprier, G. Dighiero, D. Charron, P. D'Athis, G. Vaugier, H. M. Beral, J. C. Natali, M. Raphael, B. Nizet & J. Y. Follezu 1977. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*, 40, 855-64.
  22. K. R. Rai, A. Sawitsky, E. P. Cronkite, A. D. Chanana, R. N. Levy & B. S. Pasternack 1975. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 46, 219-34.
  23. H. Brenner, A. Gondos & D. Pulte 2008. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*, 111, 4916-21.
  24. N. Pflug, J. Bahlo & et al. 2013. Development of a comprehensive prognostic index for patients with CLL. *European Hematology Association Meeting 2013*.

25. T. Zenz, J. G. Gribben, M. Hallek, H. Dohner, M. J. Keating & S. Stilgenbauer 2012. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*, 119, 4101-7.
26. P. Hillmen 2010. Using The Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia to Choose Treatment. *American Society of Hematology*, 5.
27. K. J. Maddocks & T. S. Lin 2009. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of hematology & oncology*, 2, 29.
28. S. Stilgenbauer & T. Zenz 2010. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*, 8.
29. F. Fais, F. Ghiotto, S. Hashimoto, B. Sellars, A. Valetto, S. L. Allen, P. Schulman, V. P. Vinciguerra, K. Rai, L. Z. Rassenti, T. J. Kipps, G. Dighiero, H. W. Schroeder, Jr., M. Ferrarini & N. Chiorazzi 1998. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *The Journal of clinical investigation*, 102, 1515-25.
30. A. E. Rodriguez-Vicente, M. G. Diaz & J. M. Hernandez-Rivas 2013. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer genetics*, 206, 49-62.
31. S. Deaglio, T. Vaisitti, S. Aydin, L. Bergui, G. D'Arena, L. Bonello, P. Omede, M. Scatolini, O. Jaksic, G. Chiorino, D. Efremov & F. Malavasi 2007. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential. *Blood*, 110, 4012-21.
32. M. Dreyling, C. Thieblemont, A. Gallamini, L. Arcaini, E. Campo, O. Hermine, J. C. Kluin-Nelemans, M. Ladetto, S. Le Gouill, E. Iannitto, S. Pileri, J. Rodriguez, N. Schmitz, A. Wotherspoon, P. Zinzani & E. Zucca 2013. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24, 857-77.
33. R. Foa, I. Del Giudice, A. Guarini, D. Rossi & G. Gaidano 2013. Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 98, 675-85.
34. L. Wang, M. S. Lawrence, Y. Wan, P. Stojanov, C. Sougnez, K. Stevenson, L. Werner, A. Sivachenko, D. S. DeLuca, L. Zhang, W. Zhang, A. R. Vartanov, S. M. Fernandes, N. R. Goldstein, E. G. Folco, K. Cibulskis, B. Tesar, Q. L. Sievers, E. Shefler, S. Gabriel, N. Hacohen, R. Reed, M. Meyerson, T. R. Golub, E. S. Lander, D. Neuberger, J. R. Brown, G. Getz & C. J. Wu 2011. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 365, 2497-506.
35. L. Z. Rassenti, L. Huynh, T. L. Toy, L. Chen, M. J. Keating, J. G. Gribben, D. S. Neuberger, I. W. Flinn, K. R. Rai, J. C. Byrd, N. E. Kay, A. Greaves, A. Weiss & T. J. Kipps 2004. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 351, 893-901.
36. L. Z. Rassenti, S. Jain, M. J. Keating, W. G. Wierda, M. R. Grever, J. C. Byrd, N. E. Kay, J. R. Brown, J. G. Gribben, D. S. Neuberger, F. He, A. W. Greaves, K. R. Rai & T. J. Kipps 2008. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 112, 1923-30.



37. D. Oscier, R. Wade, Z. Davis, A. Morilla, G. Best, S. Richards, M. Else, E. Matutes, D. Catovsky & U. K. National Cancer Research Institute Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group 2010. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica*, 95, 1705-12.
38. J. G. Gribben & S. O'Brien 2011. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 544-50.
39. M. Ghilmini, U. Vitolo, E. Kimby, S. Montoto, J. Walewski, M. Pfreundschuh, M. Federico, P. Hoskin, C. McNamara, F. Caligaris-Cappio, S. Stilgenbauer, R. Marcus, M. Trneny, P. Dreger, E. Montserrat, M. Dreyling & Esmo Consensus Conference on Malignant Lymphoma Panel Members of the 1st 2013. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24, 561-76.
40. B. Eichhorst, V. Goede & M. Hallek 2009. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 50, 171-8.
41. V. Leblond 2012. Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients with Co-morbidities. *European Oncology & Haematology*, 6.
42. M. Veliz & J. Pinilla-Ibarz 2012. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 19, 37-53.
43. C. Dearden, R. Wade, M. Else, S. Richards, D. Milligan, T. Hamblin, D. Catovsky, U. K. National Cancer Research Institute, Group Haematological Oncology Clinical Studies & Ncri Cll Working Group 2008. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*, 111, 1820-6.
44. S. Desai & J. Pinilla-Ibarz 2012. Front-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 19, 26-36.
45. K. Hodgson, G. Ferrer, E. Montserrat & C. Moreno 2011. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*, 96, 752-61.
46. S. M. O'Brien, R. R. Furman, J. C. Byrd & A. Smith 2014. Clinical roundtable monograph: unmet needs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: integrating a targeted approach. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 12, 1-13.
47. C. Casulo, J. Maragulia & A. D. Zelenetz 2013. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 13, 106-11.
48. N. Skoetz, K. Bauer, T. Elter, I. Monsef, V. Roloff, M. Hallek & A. Engert 2012. Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2, CD008078.
49. W. G. Wierda, S. Padmanabhan, G. W. Chan, I. V. Gupta, S. Lisby, A. Osterborg & C. D. Study Investigators Hx 2011. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood*, 118, 5126-9.

50. A. Chanan-Khan, K. C. Miller, L. Musial, D. Lawrence, S. Padmanabhan, K. Takeshita, C. W. Porter, D. W. Goodrich, Z. P. Bernstein, P. Wallace, D. Spaner, A. Mohr, C. Byrne, F. Hernandez-Ilizaliturri, C. Chrystal, P. Starostik & M. S. Czuczman 2006. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 5343-9.
51. L. A. Moutouh-de Parseval, L. Weiss, R. J. DeLap, R. D. Knight & J. B. Zeldis 2007. Tumor lysis syndrome/tumor flare reaction in lenalidomide-treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 5047.
52. F. Ricci, A. Tedeschi, M. Montillo & E. Morra 2011. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 3, e2011031.
53. Y. Zhou, G. Tang, L. J. Medeiros, T. J. McDonnell, M. J. Keating, W. G. Wierda & S. A. Wang 2012. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 25, 237-45.
54. J. G. Perkins, J. M. Flynn, R. S. Howard & J. C. Byrd 2002. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer*, 94, 2033-9.
55. P. D. Wadhwa & V. A. Morrison 2006. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in oncology*, 33, 240-9.
56. T. D. Shanafelt, D. Bowen, C. Venkat, S. L. Slager, C. S. Zent, N. E. Kay, M. Reinalda, J. A. Sloan & T. G. Call 2007. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British journal of haematology*, 139, 255-64.
57. K. Kojima, S. Duvvuri, V. Ruvolo, F. Samaniego, A. Younes & M. Andreeff 2012. Decreased sensitivity of 17p-deleted chronic lymphocytic leukemia cells to a small molecule BCL-2 antagonist ABT-737. *Cancer*, 118, 1023-31.
58. M. Fiegl, M. Erdel, I. Tinhofer, Y. Brychtova, A. Panovska, M. Doubek, K. Eigenberger, C. Fonatsch, G. Hopfinger, H. Muhlberger, A. Zabernigg, F. Falkner, G. Gastl, J. Mayer, R. Greil & in cooperation with The Czech Leukemia Study Group for Life Cell Austrian Collaborative Study Group on Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia 2010. Clinical outcome of pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia following alemtuzumab therapy: a retrospective study on various cytogenetic risk categories. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21, 2410-9.
59. K. Fischer, P. Cramer, R. Busch, S. Stilgenbauer, J. Bahlo, C. D. Schweighofer, S. Bottcher, P. Staib, M. Kiehl, M. J. Eckart, G. Kranz, V. Goede, T. Elter, A. Buhler, D. Winkler, M. Kneba, H. Dohner, B. F. Eichhorst, M. Hallek & C. M. Wendtner 2011. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 3559-66.

60. T. Robak, A. Dmoszynska, P. Solal-Celigny, K. Warzocha, J. Loscertales, J. Catalano, B. V. Afanasiev, L. Larratt, C. H. Geisler, M. Montillo, I. Zyuzgin, P. S. Ganly, C. Dartigeas, A. Rosta, J. Maurer, M. Mendila, M. W. Saville, N. Valente, M. K. Wenger & S. I. Moiseev 2010. 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*, 28, 1756-65.
61. M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson, A. M. Fink, R. Busch, J. Mayer, M. Hensel, G. Hopfinger, G. Hess, U. von Grunhagen, M. Bergmann, J. Catalano, P. L. Zinzani, F. Caligaris-Cappio, J. F. Seymour, A. Berrebi, U. Jager, B. Cazin, M. Trneny, A. Westermann, C. M. Wendtner, B. F. Eichhorst, P. Staib, A. Buhler, D. Winkler, T. Zenz, S. Bottcher, M. Ritgen, M. Mendila, M. Kneba, H. Dohner, S. Stilgenbauer, Investigators International Group of & Group German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 376, 1164-74.
62. K. Fischer, P. Cramer, R. Busch, S. Bottcher, J. Bahlo, J. Schubert, K. H. Pfluger, S. Schott, V. Goede, S. Isfort, J. von Tresckow, A. M. Fink, A. Buhler, D. Winkler, K. A. Kreuzer, P. Staib, M. Ritgen, M. Kneba, H. Dohner, B. F. Eichhorst, M. Hallek, S. Stilgenbauer & C. M. Wendtner 2012. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 3209-16.
63. P. Hillmen, A. B. Skotnicki, T. Robak, B. Jaksic, A. Dmoszynska, J. Wu, C. Sirard & J. Mayer 2007. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 5616-23.
64. Fachinformation. Roche 2014. Gazyvaro (Obinutuzumab) 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
65. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2012. *Chronische Lymphatische Leukämie - Leitlinie* [Online]. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll/index.html>.
66. J. Barrientos & K. Rai 2013. Ibrutinib: a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor with outstanding responses in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 54, 1817-20.
67. U.S. Food and Drug Administration. 2014. *ZYDELIG® (idelalisib) tablets, for oral use* Initial U.S. Approval: 2014 [Online]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205858lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205858lbl.pdf).
68. T. Rüdiger & H. K. Müller-Hermelink 2002. Die WHO-Klassifikation maligner Lymphome. *Radiologe*, 42, 936-42.
69. Institute de Veille de Sanitaire (INVS). 2010. *Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 - Leucémie lymphoïde chronique* [Online]. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr).
70. Institute de Veille de Sanitaire (INVS) 2010. Projektionen von Inzidenz und Mortalität von Krebs in Frankreich im Jahr 2010 - Chronische lymphatische Leukämie (Deutsch).

71. HMRN: Haematological Malignancy Research Network. 2012. *Incidence of haematological malignancies* [Online]. <https://www.hmrn.org/statistics/incidence>.
72. C. Maurer & M. Hallek 2013. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 138, 2153-66.
73. Robert-Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013. Krebs in Deutschland 2009/ 2010.
74. Tumorzentrum Regensburg 2013. Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Incidence 2000-2012.
75. Tumorregister München. 2014. *Tumorstatistik: Basisstatistiken CLL* [Online]. [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_hCLL\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_hCLL_G.pdf).
76. A. Nennecke, A. Wienecke & K. Kraywinkel 2014. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57, 93-102.
77. L. M. Morton, S. S. Wang, S. S. Devesa, P. Hartge, D. D. Weisenburger & M. S. Linet 2006. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107, 265-76.
78. S. Luminari, M. Cesaretti, I. Rashid, C. Mammi, A. Montanini, E. Barbolini, M. Bellei, E. Pennese, M. A. Sirotti, L. Marcheselli, G. Partesotti, A. Bari, A. Maiorana, G. Bonacorsi & M. Federico 2007. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematological oncology*, 25, 189-97.
79. S. Y. Kristinsson, P. W. Dickman, W. H. Wilson, N. Caporaso, M. Bjorkholm & O. Landgren 2009. Improved survival in chronic lymphocytic leukemia in the past decade: a population-based study including 11,179 patients diagnosed between 1973-2003 in Sweden. *Haematologica*, 94, 1259-65.
80. M. Sant, C. Allemani, C. Tereanu, R. De Angelis, R. Capocaccia, O. Visser, R. Marcos-Gragera, M. Maynadie, A. Simonetti, J. M. Lutz, F. Berrino & Haemacare Working Group 2010. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116, 3724-34.
81. E. C. van den Broek, A. P. Kater, S. A. van de Schans, H. E. Karim-Kos, M. L. Janssen-Heijnen, W. G. Peters, P. T. Nooijen, J. W. Coebergh & E. F. Posthuma 2012. Chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: trends in incidence, treatment and survival, 1989-2008. *European journal of cancer*, 48, 889-95.
82. G. E. Tjonnfjord, B. E. Ly, T. B. Johannesen, A. Tierens, K. Beiske, S. Heim & V. Jonsson 2012. Chronic lymphocytic leukaemia in Norway--incidence and prognostic markers at diagnosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 132, 2056-9.
83. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2013. *Hospital Discharge Statistics, Germany 2000 - 2012 (Tiefengegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten)* [Online]. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefengegliederteDiagnosedaten5231301127015.html>.
84. Robert-Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. *Zentrum für Krebsregisterdaten - Leukämien (C91-C95)* [Online]. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c91\\_95\\_leukaemien.xls?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c91_95_leukaemien.xls?_blob=publicationFile).

85. Robert-Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. *Zentrum für Krebsregisterdaten - Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85)* [Online]. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c82\\_85\\_non\\_hodgkin.xls?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c82_85_non_hodgkin.xls?blob=publicationFile).
86. Health and Social Care Information Centre (HSCIC). 2012. *Hospital Episode Statistics (UK)* [Online].
87. P. Abrisqueta, A. Pereira, C. Rozman, M. Aymerich, E. Gine, C. Moreno, A. Muntanola, M. Rozman, N. Villamor, K. Hodgson, E. Campo, F. Bosch & E. Montserrat 2009. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*, 114, 2044-50.
88. R. Chandran, S. K. Gardiner, M. Simon & S. E. Spurgeon 2012. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. *Leukemia & lymphoma*, 53, 1488-93.
89. A. Reis, P. Ihle, U. Paulus, L. V. Ferber, V. Diehl & R. Walshe 2006. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *European journal of cancer care*, 15, 379-85.
90. C. R. Blankart, T. Koch, R. Linder, F. Verheyen, J. Schreyogg & T. Stargardt 2013. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, 32.
91. Orphanet. 2013. *Rare diseases* [Online]. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=EN](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN).
92. B. Eichhorst, M. Hallek, M. Dreyling & Esmo Guidelines Working Group 2010. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21 Suppl 5, v162-4.
93. C. L. Toze, C. B. Dalal, T. J. Nevill, T. L. Gillan, Y. R. Abou Mourad, M. J. Barnett, R. C. Broady, D. L. Forrest, D. E. Hogge, S. H. Nantel, M. M. Power, K. W. Song, H. J. Sutherland, C. A. Smith, S. Narayanan, S. S. Young, J. M. Connors & J. D. Shepherd 2012. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort. *British journal of haematology*, 158, 174-85.
94. P. Grosclaude, L. Remontet, A. Belot, A. Danzon, N. Rasamimanana-Cerf & N. Bossard 2013. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007.
95. P. Grosclaude, L. Remontet, A. Belot, A. Danzon, N. Rasamimanana-Cerf & N. Bossard 2013. Überleben von Krebspatienten in Frankreich 1989-2007 – Studie aus Krebsregistern des Netzwerks Francism, Tabelle S.315 (Deutsch).
96. A. Monnereau, X. Troussard, A. Belot, A. V. Guizard, A. S. Woronoff, S. Bara, B. Lapotre-Ledoux, J. Iwaz, B. Tretarre, M. Maynadie & Registries French Network of Cancer 2013. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 132, 2378-87.
97. V. Goede & M. Hallek 2007. [Elderly patients in clinical trials: new fitness-adapted concepts]. *Der Internist*, 48, 1232-7.
98. L. Smolej 2012. Therapy of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia. *Current pharmaceutical design*, 18, 3399-405.
99. J. A. Woyach, A. S. Ruppert, K. Rai, T. S. Lin, S. Geyer, J. Kolitz, F. R. Appelbaum, M. S. Tallman, A. R. Belch, V. A. Morrison, R. A. Larson & J. C. Byrd 2013. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different

- chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31, 440-7.
100. L. Ysebaert, A. Yong & S. Stilgenbauer 2014. Treatment Patterns of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia including Patterns of Rituximab Use by Clinicians across Five European Countries (Germany, France, UK, Spain and Italy): Real World Evaluation utilizing IPSOS Healthcare Survey. *European Hematology Association Conference 2014*.
  101. A.K. Zoellner, T. Höhler, S. Fries, A.A. Böhme, P. Kiewe, L. Kellermann & M. Dreyling 2012. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany. Results of a representative population-based survey in 2011. *LMU München*.
  102. M. Gobel, L. Eisele, M. Mollmann, A. Huttmann, P. Johansson, R. Scholtysik, M. Bergmann, R. Busch, H. Dohner, M. Hallek, T. Seiler, S. Stilgenbauer, L. Klein-Hitpass, U. Dührsen & J. Durig 2013. Progranulin is a novel independent predictor of disease progression and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *PLoS one*, 8, e72107.
  103. D. Kienle, A. Benner, C. Laufle, D. Winkler, C. Schneider, A. Buhler, T. Zenz, A. Habermann, U. Jager, P. Lichter, R. Dalla-Favera, H. Dohner & S. Stilgenbauer 2010. Gene expression factors as predictors of genetic risk and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 95, 102-9.
  104. K. R. Rai, B. L. Peterson, F. R. Appelbaum, J. Kolitz, L. Elias, L. Shepherd, J. Hines, G. A. Threatte, R. A. Larson, B. D. Cheson & C. A. Schiffer 2000. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 343, 1750-7.
  105. B. F. Eichhorst, R. Busch, G. Hopfinger, R. Pasold, M. Hensel, C. Steinbrecher, S. Siehl, U. Jager, M. Bergmann, S. Stilgenbauer, C. Schweighofer, C. M. Wendtner, H. Dohner, G. Brittinger, B. Emmerich, M. Hallek & C. L. L. Study Group German 2006. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 107, 885-91.
  106. P. Chevallier, D. Penther, H. Avet-Loiseau, N. Robillard, N. Ifrah, B. Mahe, M. Hamidou, H. Maisonneuve, P. Moreau, H. Jardel, J. L. Harousseau, R. Bataille & R. Garand 2002. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 116, 142-50.
  107. D. Catovsky, S. Richards, E. Matutes, D. Oscier, M. J. Dyer, R. F. Bezares, A. R. Pettitt, T. Hamblin, D. W. Milligan, J. A. Child, M. S. Hamilton, C. E. Dearden, A. G. Smith, A. G. Bosanquet, Z. Davis, V. Brito-Babapulle, M. Else, R. Wade, P. Hillmen, U. K. National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group & Ncri Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group 2007. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370, 230-9.
  108. M. Hallek, W. Knauf, M. Dreyling & L. Trumper 2013. [Current and future indications for bendamustine: chronic lymphocytic leukemia, indolent lymphoma, mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphomas]. *Onkologie*, 36 Suppl 1, 11-8.
  109. S. Stilgenbauer, A. Schnaiter, P. Paschka, T. Zenz, M. Rossi, K. Dohner, A. Buhler, S. Bottcher, M. Ritgen, M. Kneba, D. Winkler, E. Tausch, P. Hoth, J. Edelmann, D. Mertens, L. Bullinger, M. Bergmann, S. Kless, S. Mack, U. Jager, N. Patten, L. Wu,

- M. K. Wenger, G. Fingerle-Rowson, P. Lichter, M. Cazzola, C. M. Wendtner, A. M. Fink, K. Fischer, R. Busch, M. Hallek & H. Dohner 2014. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*.
110. D. Winkler, H. Dohner & S. Stilgenbauer 2006. Genetics, gene expression, and targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Current drug targets*, 7, 1313-27.
111. T. D. Shanafelt, J. C. Byrd, T. G. Call, C. S. Zent & N. E. Kay 2006. Narrative review: initial management of newly diagnosed, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Annals of internal medicine*, 145, 435-47.
112. M. Extermann 2000. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 35, 181-200.
113. M. Extermann, J. Overcash, G. H. Lyman, J. Parr & L. Balducci 1998. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16, 1582-7.
114. M. Hallek & N. Pflug 2011. State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood reviews*, 25, 1-9.
115. M. Steurer, G. Pall, S. Richards, G. Schwarzer, J. Bohlius, R. Greil & Group Cochrane Haematologic Malignancies 2006. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*, 32, 377-89.
116. M. M. Cheng, B. Goulart, D. L. Veenstra, D. K. Blough & E. B. Devine 2012. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer treatment reviews*, 38, 1004-11.
117. Teruhiko Terasawa, Nikolaos A. Trikalinos, Benjamin Djulbegovic & Thomas A. Trikalinos 2013. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: A multiple-treatment meta-analysis. *Cancer treatment reviews*, 39, 340-9.
118. H. Schulz, J. F. Bohlius, S. Trelle, N. Skoetz, M. Reiser, T. Kober, G. Schwarzer, M. Herold, M. Dreyling, M. Hallek & A. Engert 2007. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 99, 706-14.
119. L. Vidal, A. Gafter-Gvili, R. Gurion, P. Raanani, M. Dreyling & O. Shpilberg 2012. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9, CD009045.
120. M. J. Keating, I. Flinn, V. Jain, J. L. Binet, P. Hillmen, J. Byrd, M. Albitar, L. Brettman, P. Santabarbara, B. Wacker & K. R. Rai 2002. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 99, 3554-61.
121. A. M. Tsimberidou & M. J. Keating 2010. Treatment of patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: need for new treatment options. *Leukemia & lymphoma*, 51, 1188-99.
122. T. Zenz, R. Busch, A. Fink & et al. 2010. Genetics of patients with F-refractory CLL or early relapse after FC or FCR: results from the CLL8 trial of the GCLLSG. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 116.
123. W. U. Knauf, T. Lissichkov, A. Aldaoud, A. Liberati, J. Loscertales, R. Herbrecht, G. Juliusson, G. Postner, L. Gercheva, S. Goranov, M. Becker, H. J. Fricke, F. Huguet, I.

- Del Giudice, P. Klein, L. Tremmel, K. Merkle & M. Montillo 2009. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 4378-84.
124. W. U. Knauf, T. Lissitchkov, A. Aldaoud, A. M. Liberati, J. Loscertales, R. Herbrecht, G. Juliusson, G. Postner, L. Gercheva, S. Goranov, M. Becker, H. J. Fricke, F. Huguet, I. Del Giudice, P. Klein, K. Merkle & M. Montillo 2012. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *British journal of haematology*, 159, 67-77.
125. I. Hus, D. Jawniak, M. Gorska-Kosicka, A. Butrym, J. Dzietczenia, T. Wrobel, M. Grzegorz, E. Lech-Maranda, K. Warzocha, A. Waszczuk-Gajda, W. W. Jedrzejczak, M. Krawczyk-Kulis, S. Kyrz-Krzemien, L. Poplawska, J. Walewski & A. Dmoszynska 2013. Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. *Chemotherapy*, 59, 280-9.
126. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2012. *GKV-Versicherte Personen in Deutschland* [Online]. [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=29850895&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=76667040](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=29850895&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=76667040).
127. Bundesministerium für Gesundheit. 2012. *Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln* [Online]. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).
128. DESTATIS. 2014. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online]. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D77E19A92CDF6067EED3613A23AA2CE9.cae2](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D77E19A92CDF6067EED3613A23AA2CE9.cae2).
129. G. Dighiero, K. Maloum, B. Desablens, B. Cazin, M. Navarro, R. Leblay, M. Leporrier, J. Jaubert, G. Lepeu, B. Dreyfus, J. L. Binet & P. Travade 1998. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*, 338, 1506-14.
130. F. Dicker, H. Herholz, S. Schnittger, A. Nakao, N. Patten, L. Wu, W. Kern, T. Haferlach & C. Haferlach 2009. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia*, 23, 117-24.
131. T. Zenz, A. Krober, K. Scherer, S. Habe, A. Buhler, A. Benner, T. Denzel, D. Winkler, J. Edelmann, C. Schwanen, H. Dohner & S. Stilgenbauer 2008. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*, 112, 3322-9.
132. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. *PubMed.gov* [Online]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
133. World Health Organization -International Agency for Research on Cancer. 2012. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* [Online]. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.



### 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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-32 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 3-32: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ibrutinib	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (einmal täglich 420 mg = 3 Kapseln à 140 mg)	365	365
	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie			
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.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ibrutinib wird täglich oral an erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL)/Kleinzelligem B-Zell-Lymphom (*Small Lymphocytic Lymphoma, SLL*) gegeben.

Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe Ibrutinib 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt.

- mediane Behandlungsdauer laut Studie: 8,6 Monate [1]

Grundsätzlich ist von der Therapie mit Ibrutinib von einer dauerhaften Behandlung auszugehen. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad  $\geq 3$  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 Ibrutinib unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit Ibrutinib in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Eine zVT ist für die Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß § 12 Nummer 1 i.V.m. § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO des G-BA nicht anzugeben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 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 3-32). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-33: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Ibrutinib	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (einmal täglich = 3 Kapseln à 140mg)	365
	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie		
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.			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 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 zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-34: 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)
Ibrutinib	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	365	420 mg (= 3 Kapseln à 140 mg)	365 DDD à 420 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 153,3 g)
	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 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).*

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL wird Ibrutinib einmal täglich in einer Menge von 420mg gegeben.

Wenn eine neue DDD durch die WHO festgelegt wird, werden unterschiedliche Quellen, inklusive der Fachinformation, zu Rate gezogen, um einen möglichst breiten Überblick über den tatsächlichen und erwarteten Einsatz der Substanz zu gewinnen. Normalerweise entspricht die DDD dann der mittleren Dosis für einen erwachsenen Patienten in der Hauptindikation, die durch den ATC-Code widerspiegelt wird [2]. Da die WHO bislang jedoch noch keine DDD für Ibrutinib (ATC-Code L01XE27) festgelegt hat, wird sie anhand der in der Fachinformation vorgeschriebenen täglichen Dosis in der CLL von 420 mg festgesetzt [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-35: 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
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück)	8.387,00 €	7.909,49 €
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück)	11.163,57 €	10.527,48 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist bei gleicher Wirkstärke in zwei Packungsgrößen im Markt verfügbar: IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, sowie IMBRUVICA® 140 mg (N3) 120 Stück [3].

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt 8.387,00 € (Lauer-Taxe, der Eintrag lag zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor [4]). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V i.V.m. der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt 1,80 € je Arzneimittelpackung [5]. Weiterhin in Abzug zu bringen ist der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der ApU für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt

6.795,86 € so dass sich ein Herstellerrabatt von 7 % in Höhe von 475,71 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,80 € Apothekenrabatt und 475,71 € Herstellerrabatt von dem AVP von 8.387,00 € abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 7.909,49 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 87,88 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von drei Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten i.H.v. 263,65 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 96.232,13 € (365 x 263,65 €).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 11.163,57 € (Lauer-Taxe, der Eintrag lag zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor [4]). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V i.V.m. der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt 1,80 € je Arzneimittelpackung [5]. Weiterhin in Abzug zu bringen ist der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der ApU für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 9.061,15 € so dass sich ein Herstellerrabatt von 7 % i.H.v. 634,28 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,80 € Apothekenrabatt und 634,28 € Herstellerrabatt von dem AVP von 11.163,57 € abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 10.527,48 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 87,73 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von drei Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten i.H.v. 263,19 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 96.063,26 € (365 x 263,19 €).

Die weiteren Kostenberechnungen erfolgen auf Basis der Packungsgröße, IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück. Diese wurde speziell dafür konzipiert den CLL-Patienten über einen Zeitraum von 30 Tagen zu versorgen. Die 120er-Packung hingegen zielt auf die Versorgung des MCL-Patienten ab, der aufgrund eines abweichenden Dosierungsschemas für eine Versorgung über 30 Tage hinweg 120 Tabletten benötigt.

### 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 3-36 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-36: 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
Ibrutinib	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	-	-	-
	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-36 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Therapie mit Ibrutinib erfordert gemäß der Fach- oder Gebrauchsinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-36 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 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-37 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-38 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-36 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-37 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-29 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-31 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-38: 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
-	-	-	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-39 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-29, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-31) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.



Tabelle 3-39: 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 <sup>a</sup>
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück)	Erstlinien-Therapie erwachsener CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	96.232,13 €	23.288.175,46 € (17.225.551,27 €- 27.811.085,57 €)
	erwachsene CLL-Patienten mit mindestens einer Vortherapie	96.232,13 €	274.069.106,20 € (202.472.401,50 €- 326.900.545,60 €)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-29, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-31 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

### 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 IMBRUVICA® sind erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder, die zur Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

#### Versorgungssituation IMBRUVICA®

Die Zahl der GKV Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter IMBRUVICA® wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 3.090 (2.283 - 3.686) geschätzt.

### Kontraindikationen und Therapieabbruchrate nach Fachinformation

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

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

Gemäß den Angaben in der Fachinformation liegt die Abbruchquote bei 6 % aus 357 Patienten, die mit IMBRUVICA® bei CLL oder MCL behandelt wurden (primärer Grund waren Nebenwirkungen). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit Unsicherheit behaftet.

### Ambulant versus stationär

Die Versorgung von CLL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Eine Analyse von Krankenkassendaten wonach für die Gesamtheit der MCL- und CLL-Patienten jeweils der Ort der Diagnosestellung als auch der Ort der Verabreichung einer Chemotherapie bestimmt wurde, zeigt unter den behandelten CLL-Patienten eine überwiegend (~94 %) ambulante Versorgung. Bei den CLL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, und sowohl ambulant als auch stationär behandelt worden sind, beläuft sich der Anteil auf ~5 %. Weniger als 1 % der mit Chemotherapie behandelten CLL-Patienten wurden nur stationär behandelt [6, 7]. Ein Anteil von 99 % wäre demnach auch für IMBRUVICA® 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.*

Berücksichtigt man den prozentualen Anteil der Patienten, die aufgrund von rein stationärer Versorgung nicht für eine Versorgung von IMBRUVICA® im ambulanten Bereich in Frage kommen (ca. 1 %) und zieht diese von der Zielpopulation ab, so verbleiben von der Zielpopulation 3.059 (2.260 - 3.649) Patienten.

Daher betragen die zu erwartenden tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten 294.374.085,60 € (217.484.613,80 € - 351.151.042,30 €).

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Information wurde der Fachinformation IMBRUVICA<sup>®</sup> [3] und der Lauer-Taxe [4] entnommen (der Eintrag in die Lauer-Taxe lag zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vor).

Die Angaben zum ambulanten und stationären Sektor beruhen auf einer Analyse von Krankenkassendaten [6, 7].

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Inc. Pharmacyclics 2014. Clinical Study Report, RESONATE, PCYC-1112-CA, IMBRUVICA (Ibrutinib). 606.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2014. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014* [Online]. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf>.
3. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
4. Lauer-Fischer GmbH 2014. Lauer Taxe.
5. GKV-Spitzenverband. 2013. *Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013* [Online]. [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf) 07.05.2014].
6. A. Alba & F. Pisch 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. *Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen*.
7. J. Tomeczkowski, M.K. Leisten, H. Metin, C. Khuen, J. Fleischmann & C. Tapprich 2014. Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany. *ISPOR 17th Annual European Congress*, Poster PSY15.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand September 2014) entnommen [1] und beziehen sich hier auf Anforderungen, die sich für das Indikationsgebiet chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind ergeben.

[Anmerkung: Die im Zulassungsantrag enthaltene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beinhaltet zwei unterschiedliche Anwendungsgebiete (rezidiertes, refraktäres Mantelzell-Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind). Diese unterscheiden sich in den Punkten Anwendungsgebiet, Dosierung und Dosisanpassung].

#### **Anforderungen an die Diagnostik (Anwendungsgebiet):**

IMBRUVICA<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit

- chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

#### **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<sup>®</sup> kontraindiziert.

### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:**

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

### **Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:**

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich.

#### Folgende Dosisanpassungen sind zu beachten:

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Die Dosis von IMBRUVICA<sup>®</sup> soll bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduziert werden.

Die Dosis von IMBRUVICA<sup>®</sup> soll bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduziert oder bis zu sieben Tage unterbrochen werden.

Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad  $\geq 3$  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<sup>®</sup> unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit IMBRUVICA<sup>®</sup> in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 3-40: Dosisanpassungen

<b>Auftreten der Toxizität</b>	<b>Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL</b>
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA <sup>®</sup> absetzen

### 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.

### *Vergessene Einnahme*

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

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

### **Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise:**

#### *Ältere*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Leberfunktionsstörung*

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Patienten mit Aspartat-Aminotransferase - (AST/SGOT) oder Alanin-Aminotransferase -(ALT/SGPT)Serumspiegeln  $\geq$  dem 3-Fachen des oberen Normwerts (*Upper Limit of Normal*, ULN) wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA<sup>®</sup> ausgeschlossen. Die vorläufigen Daten einer spezifischen Studie zu Leberfunktionsstörungen bei Patienten ohne Malignome 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 (zwei Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist die empfohlene Dosis 140 mg täglich (eine Kapsel). Die Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA<sup>®</sup> überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden. Eine Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen.

### Blutungsassoziierte Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA<sup>®</sup> behandelten Patienten wurde über hämorrhagische Ereignisse sowohl mit als auch ohne Thrombozytopenie berichtet. Diese umfassten weniger schwere hämorrhagische Ereignisse wie Hämatome, Nasenbluten und Petechien sowie schwerwiegendere Blutungsepisoden einschließlich gastrointestinaler Blutungen, intrakranieller Hämorrhagie und Hämaturie.

Patienten, die Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten einnahmen, wurden aus den Phase II- und Phase III-Studien mit IMBRUVICA<sup>®</sup> ausgeschlossen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollen nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA<sup>®</sup> eingenommen werden. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sollen vermieden werden. Bei Patienten, die andere Antikoagulanzen oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, kann die Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> das Blutungsrisiko erhöhen. Besondere Sorgfalt ist während einer Therapie mit Antikoagulanzen erforderlich. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht.

Die Behandlung mit IMBRUVICA<sup>®</sup> soll vor und nach einem chirurgischen Eingriff je nach Art des Eingriffs und Höhe des Blutungsrisikos für mindestens drei bis sieben Tage unterbrochen werden.

### *Leukostase*

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



### *Infektionen*

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

### *Zytopenie*

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

### *Vorhofflimmern/Vorhofflattern*

Bei mit IMBRUVICA<sup>®</sup> behandelten Patienten wurde über Vorhofflimmern und Vorhofflattern berichtet, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, akuten Infektionen und Vorhofflimmern in der Anamnese. Alle Patienten sollen regelmäßig auf Vorhofflimmern untersucht werden. Patienten, bei denen sich Symptome einer Arrhythmie entwickeln oder bei denen erstmals eine Dyspnoe auftritt, sollen klinisch untersucht werden und bei Bedarf soll ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden.

Bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen, sollen alternative Behandlungsoptionen zu IMBRUVICA<sup>®</sup> in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> geeignet sind, soll eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

### *Einfluss auf das QT-Intervall*

In einer Phase II-Studie zeigten EKG-Untersuchungen, dass IMBRUVICA<sup>®</sup> zu einer leichten Verkürzung des QTcF-Intervalls (QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz gemäß der Fridericias-Formel) führt (Mittelwert 7,5 ms). Der zugrundeliegende Mechanismus und die Sicherheitsrelevanz dieser Beobachtung sind nicht bekannt. Daher soll der Arzt nach klinischem Ermessen über eine Verordnung von Ibrutinib bei Patienten mit dem Risiko für eine weitere Verkürzung der QTc-Zeit entscheiden (z. B. bei Patienten mit kongenitalem Short-QT-Syndrom oder bei Patienten mit familiärer Vorbelastung mit diesem Syndrom).

### *Arzneimittelwechselwirkungen*

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren und IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-Exposition und somit zu einem Risiko für mangelnde Wirksamkeit führen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren/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<sup>®</sup> überwacht werden. Wenn ein CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen Patienten engmaschig auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit von IMBRUVICA<sup>®</sup> überwacht werden.

### *Frauen in gebärfähigem Alter*

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

### **Überdosierung:**

Es liegen nur begrenzte Daten zu den Auswirkungen einer Überdosierung von IMBRUVICA<sup>®</sup> vor. In der Phase I-Studie, in der die Patienten bis zu 12,5 mg/kg pro Tag (1.400 mg) erhielten, wurde keine maximal tolerierte Dosis erreicht. Es gibt kein spezifisches Antidot für IMBRUVICA<sup>®</sup>. Patienten, die mehr als die empfohlene Dosis eingenommen haben, sollen engmaschig überwacht und mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln**

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

### Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> und Arzneimitteln, die CYP3A4 stark oder mäßig hemmen, kann die Ibrutinib-Exposition erhöhen und soll daher vermieden werden.

### *Starke CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) um das 29- bzw. 24-Fache. Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass der starke CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin die AUC von Ibrutinib um den Faktor 14 erhöhen kann. Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazadon und Cobicistat) sollen vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA<sup>®</sup> auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend (für sieben Tage oder kürzer) zu unterbrechen. Patienten sollen engmaschig auf Toxizitäten überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosismodifikation zu beachten.

### *Mäßige CYP3A4-Inhibitoren*

Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass die mäßigen CYP3A4-Inhibitoren Diltiazem, Erythromycin und Voriconazol die AUC von Ibrutinib 5-9-fach erhöhen können. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Voriconazol, Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil, Amiodaron, Dronedaron) sollen vermieden werden. Wenn ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA<sup>®</sup> für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden.

### *Schwache CYP3A4-Inhibitoren*

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

Die Einnahme von IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> sollen Grapefruits und Bitterorangen vermieden werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten.

### Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

Die Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> kontraindiziert, da die Wirksamkeit vermindert sein kann. Es sollen alternative Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, die CYP3A4 weniger induzieren. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker oder mäßiger CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen mangelnder Wirksamkeit überwacht werden. Schwache Induktoren können zusammen mit IMBRUVICA<sup>®</sup> angewendet werden; dennoch sollen Patienten auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit überwacht werden.

Da die Löslichkeit von Ibrutinib pH-abhängig ist, besteht ein theoretisches Risiko, dass Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Protonenpumpenhemmer), die Ibrutinib-Exposition verringern können. Diese Wechselwirkung wurde *in vivo* nicht untersucht.

### Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

Ibrutinib ist *in vitro* ein P-gp-Inhibitor. Da keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ibrutinib nach einer therapeutischen Dosierung intestinales P-gp hemmt. Um eine mögliche Wechselwirkung im Gastrointestinaltrakt zu vermeiden, sollen P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie Digoxin mindestens sechs Stunden vor oder nach IMBRUVICA<sup>®</sup> eingenommen werden.

Es besteht das Risiko, dass Ibrutinib intestinales CYP3A4 hemmt. Hierdurch wird die Exposition von CYP3A4-Substraten erhöht, deren Aufnahme stark vom CYP3A4-vermittelten intestinalen *First-Pass*-Effekt abhängt. Diese Wechselwirkung wurde *in vivo* nicht untersucht und die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt.

## **Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann IMBRUVICA® zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen müssen während der Einnahme von IMBRUVICA® und bis zu drei Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme von IMBRUVICA® und bis drei Monate nach Beenden der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Ibrutinib die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduziert; daher müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt.

## **Hinweise zum Sicherheitsprofil: Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 357 Patienten, die mit IMBRUVICA® in zwei klinischen Phase II-Studien und einer randomisierten Phase III-Studie behandelt wurden. Patienten mit einem MCL erhielten 560 mg IMBRUVICA® einmal täglich und Patienten mit einer CLL erhielten 420 mg IMBRUVICA® einmal täglich. Alle Patienten erhielten IMBRUVICA® bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit.

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 20\%$ ) waren Diarrhoe, muskuloskelettale Schmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Blutergüsse, Hautausschläge, Übelkeit, Fieber, Neutropenie und Obstipation. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) waren Anämie, Neutropenie, Pneumonie und Thrombozytopenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen bei MCL oder CLL sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3-41: Behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten mit MCL, CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden (N = 357)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	sehr häufig	Pneumonie <sup>a</sup> Infektion der oberen Atemwege Sinusitis <sup>a</sup>
	häufig	Sepsis <sup>a</sup> Harnwegsinfektion Infektion der Haut <sup>a</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Neutropenie Thrombozytopenie Anämie
	häufig	febrile Neutropenie Leukozytose Lymphozytose
	gelegentlich	Leukostase
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydration Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Schwindel Kopfschmerz
Augenerkrankungen	häufig	Verschwommensehen
Herzerkrankungen	häufig	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Blutung <sup>a</sup> Bluterguss <sup>a</sup> Petechien
	häufig	subdurales Hämatom Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Diarrhoe Erbrechen Stomatitis <sup>a</sup> Übelkeit Obstipation
	häufig	trockener Mund

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag <sup>a</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig	Arthralgie muskuloskelettale Schmerzen <sup>a</sup>
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Fieber Periphere Ödeme
a: Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.		

### *Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von UAW*

Von den 357 Patienten, die mit IMBRUVICA<sup>®</sup> bei CLL oder MCL behandelt wurden, brachen 6 % die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese schlossen Infektionen und subdurale Hämatome ein. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei etwa 8 % der Patienten auf.

### *Ältere*

Von den 357 Patienten, die mit IMBRUVICA<sup>®</sup> behandelt wurden, waren 60 % über 65 Jahre alt. Pneumonie, Anämie, Schwindel, Vorhofflimmern, Harnwegsinfektion und Obstipation traten häufiger bei älteren Patienten auf, die mit IMBRUVICA<sup>®</sup> behandelt wurden.

### 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 über dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <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 für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Der EPAR [2] liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

#### **B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

#### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten - Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

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

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

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen, da ein EPAR [2] zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vorliegt.



## D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

### • Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

### • Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-42: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z. B. 70 %, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	2.Q. 2015

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im Folgenden sind die risikominimierenden Maßnahmen (identifizierte/potentielle Risiken, fehlende Informationen) entsprechend der tabellarischen Zusammenfassung des Risiko-Management-Plans (Tabelle VI.1.4) aufgelistet [3]. Über die Routinemaßnahmen hinaus wurden keine zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert bzw. vorgeschlagen. [Anmerkung: Die Veröffentlichung des EPAR [2] steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus] Die zweite Tabelle (VI.1.2. benennt bereits begonnene und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz Studien bzw. Aktivitäten mit Bezug auf die CLL Indikation.

Tabelle 3-43: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>wichtige identifizierte Risiken:</b>		
Leukostase	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass die Patienten engmaschig überwacht werden sollten. Unterstützende Maßnahmen wie Hydratation und/oder Zytoreduktion sind je nach Indikation zu verabreichen und ein vorübergehendes Aussetzen der Behandlung mit Ibrutinib sollte erwogen werden.	keine
Hämorrhagie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) besagt, dass Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit Ibrutinib eingenommen werden sollen. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sind ebenfalls zu meiden. Ibrutinib sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Antikoagulanzen oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Ibrutinib sollte für mindestens 3 bis 7 Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff je nach Art des Eingriffs und Höhe des Blutungsrisikos unterbrochen werden.	keine
<b>wichtige potenzielle Risiken:</b>		
Arzneimittelwechselwirkungen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.5) besagt, dass die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren und starken und mäßigen Induktoren möglichst vermieden werden sollte. Präparate, die Johanniskraut enthalten, sind während der Behandlung mit Ibrutinib kontraindiziert, da sie die Wirksamkeit herabsetzen können.	keine
Anämie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über unter der Behandlung aufgetretene Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet wurde. Das große Blutbild sollte monatlich kontrolliert werden.	keine
Neutropenie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über unter der Behandlung aufgetretene Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet wurde. Das große Blutbild sollte monatlich kontrolliert werden.	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Thrombozytopenie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über unter der Behandlung aufgetretene Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet wurde. Das große Blutbild sollte monatlich kontrolliert werden.	keine
Infektionen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten Infektionen (einschließlich Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen) beobachtet wurden. Einige dieser Infektionen erforderten eine Hospitalisierung oder verliefen letal. Die meisten Patienten mit tödlichen Infektionen hatten auch eine Neutropenie. Die Patienten sollten unter der Behandlung auf Fieber und Infektionen überwacht werden und gegebenenfalls eine angemessene antiinfektiöse Therapie erhalten.	keine
Arrhythmie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über Vorhofflimmern und Vorhofflattern berichtet wurde, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, akuten Infektionen und Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Patienten sollten regelmäßig klinisch auf Vorhofflimmern untersucht werden. Bei klinischer Indikation kann zur Thromboprophylaxe von Vorhofflimmern die Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern in Erwägung gezogen werden. In einer Phase-II-Studie zeigten EKG-Untersuchungen, dass Ibrutinib zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls führt.	keine
schwere unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts	Die Fachinformation (Abschnitt 4.8) besagt, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Gastrointestinaltrakts ( $\geq 5\%$ ) Diarrhoe und Bauchschmerzen waren.	keine
sonstige maligne Tumoren	keine Angabe	keine
Überempfindlichkeit	Die Fachinformation (Abschnitt 4.3) empfiehlt, Ibrutinib nicht bei Patienten anzuwenden, die eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Ibrutinib oder einen der Bestandteile seiner Formulierung haben.	keine
Teratogenität	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.6) weist darauf hin, dass Ibrutinib basierend auf Beobachtungen bei Tieren zur Schädigung des Feten führen kann, wenn es an schwangere Frauen verabreicht wird.	keine
Tumorlysesyndrom	keine Angabe.	keine
Augenerkrankungen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.8) besagt, dass Verschwommensehen ein häufiges unerwünschtes Ereignis ist.	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Nierenversagen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass die Hydratation erhalten und der Serumkreatininspiegel regelmäßig überwacht werden sollte. Ibrutinib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden.	keine
Hypertonie	keine Angabe.	keine
<b>Fehlende Informationen:</b>		
Anwendung bei pädiatrischen Patienten	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. (Fachinformation Abschnitt 4.2).	keine
Anwendung während der Stillzeit	Die Fachinformation (Abschnitt 4.6) besagt, dass nicht bekannt ist, ob Ibrutinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko beim Stillen von Neugeborenen/Säuglingen kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ibrutinib unterbrochen werden.	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen aus den klinischen Studien mit Ibrutinib ausgeschlossen wurden.	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt wurden, Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung jedoch in den klinischen Studien mit Ibrutinib behandelt wurden. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance über 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch Ibrutinib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Die Hydratation sollte erhalten und der Serumkreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass Ibrutinib in der Leber metabolisiert wird. Leberfunktionsstörungen wurden mit einer erheblichen Zunahme der Exposition gegenüber Ibrutinib assoziiert. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) beträgt die empfohlene tägliche Dosis 280 mg (2 Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) beträgt die empfohlene tägliche Dosis 140 mg (1 Kapsel). Die Patienten sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sind Leitlinien zur Dosismodifikation zu beachten. Ibrutinib sollte nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) verabreicht werden.	keine
Langzeitanwendung (> 2 Jahre)	keine Angabe	keine

Tabelle 3-44: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
PCYC-PMR-2060-03 In-vitro-Studien zur Wirkung von Ibrutinib auf die Thrombozytenfunktion (Kategorie 3)	Evaluierung der Wirkung von Ibrutinib auf die Thrombozytenaggregation, beurteilt durch Lichttransmissionsaggregometrie.	Hämorrhagie	Planungsstadien	noch festzulegen
PCYC-PMR-2060-04 Analyse des Risikos schwerer Blutungen (Kategorie 3)	Untersuchung des Risikos schwerer Blutungen anhand von klinischen Studien und allen nach Markteinführung verfügbaren Quellen	Hämorrhagie	Planungsstadien	noch festzulegen
PCI-32765LYM1003 eine Studie zu Ibrutinib über Arzneimittelwechselwirkungen mit mäßigen und starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten mit B-Zell-Malignomen (Kategorie 3)	Beurteilung der PK im <i>Steady-State</i> bei wiederholter Dosierung von Ibrutinib allein und in Kombination mit einem mäßig starken und einem starken CYP3A-Inhibitor bei Patienten mit B-Zell-Malignomen.	Arzneimittelwechselwirkungen	Planungsstadien	noch festzulegen

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
PCYC-1112-CA jährliche Updates, einschließlich der zu Behandlungsbeginn identifizierten 17p-Deletion/TP53-Subgruppen, für die randomisierte, multizentrische, offene Studie; Probanden mit CLL, bei denen mindestens eine vorherige Therapielinie versagt hat; Beurteilung des PFS durch IRC-Prüfung. (Kategorie 3)	jährliche Updates der Studienergebnisse bezüglich Progression und Tod.	Gesamtsicherheitsprofil	jährliche Updates	2. Q. 2015 2. Q. 2016 2. Q. 2017 4. Q. 2017
JNJ-54179060/FK10654 Studie zum Inhibitionspotenzial von JNJ-54179060 und vier Metaboliten in Bezug auf den OATP1B1(SLCO1B1)- und den OATP1B3(SLCO1B3)-Transport in HEK293-Zelllinien, die diesen Transporter überexprimieren. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf die arzneimitteltransportierenden Proteine OATP1B1 (SLCO1B1) und OATP1B3 (SLCO1B3).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015
JNJ-54179060/FK10655 Studie zum Inhibitionspotenzial von JNJ-54179060 und vier Metaboliten in Bezug auf den OAT3(SLC22A8)-Transport in MDCK-II-Zelllinien, die diesen Transporter überexprimieren. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf das arzneimitteltransportierende Protein OAT3 (SLC22A8).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015
JNJ-54179060/FK10656 Studie zum Inhibitionspotenzial von JNJ-54179060 und vier Metaboliten in Bezug auf den OAT1(SLC22A6)- und den OCT2(SLC22A2)-Transport in CHO-Zelllinien, die diesen Transporter überexprimieren. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf die arzneimitteltransportierenden Proteine OAT1 (SLC22A6) und OCT2 (SLC22A2).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
JNJ-54179060/FK10657 In-vitro-Studie zur möglichen Inhibition des BRCP(ABCG2)-Transports durch JNJ-54179060 und vier Metaboliten. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf das arzneimitteltransportierende Protein BRCP (ABCG2).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015
In-vitro-Studie zur Inhibition von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 durch Ibrutinib (Kategorie 3)	Untersuchung der zeitabhängigen Inhibition von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 durch Ibrutinib	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	1. Q. 2015
In vitro durchgeführtes Inhibitionsexperiment zur reversiblen CYP3A-Inhibition durch Ibrutinib, die die Abnahme der Konzentration von Ibrutinib während der Inkubationen minimiert. (Kategorie 3)	besseren Einschätzung der tatsächlichen Ibrutinib-CYP3A-Ki.	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	1. Q. 2015
In-vitro-Studie zur Induktion der hepatischen CYP1A2 und CYP2B6 unter Einschluss einer Beurteilung der Wiedergewinnung von unverändertem Ibrutinib während und am Ende der Inkubation. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen induzierenden Wirkung von Ibrutinib auf die hepatische CYP1A2 und CYP2B6.	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	1. Q. 2015
PCI-32765 CLL1006 (Rekrutierung abgeschlossen) Offene, multizentrische, nicht randomisierte Phase-I-Studie mit einer Einzeldosis bei gesunden Probanden und Probanden mit Nierenfunktionsstörung (Kategorie 3)	Evaluierung der Wirkung von Leberfunktionsstörungen auf die PK von Ibrutinib	Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Studienabschluss: 30. März 2014	Laufend Geplante Einreichung des Endberichts: 4. Q. 1 2014

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
PCI-32765 CLL1007 (geplant) Umfassende QT-Studie (Kategorie 3)	Beurteilung der Wirkung von Ibrutinib auf EKG-Parameter	Arrhythmie	geplant	Einreichung des endgültigen Prüfplans: 4. Quartal 2014 Einreichung des Endberichts: 4. Q. 2016
PCI-1103-CA (laufend) <sup>a</sup> Offene Verlängerungsstudie bei Probanden mit B-Zell-Lymphomen und CLL zur Ermittlung der Langzeitsicherheit von Ibrutinib (Kategorie 3)	Ermittlung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit einer fixen Tagesdosis von Ibrutinib	Langzeitanwendung (> 2 Jahre)	laufend	Zwischenbericht 2. Q. 2016
PCYC-1117-CA Phase II; Offene, einarmige, multizentrische Studie; Probanden mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit 17p-Deletion (Kategorie 3)	Evaluierung der ORR durch ein IRC und Evaluierung der Sicherheit	Gesamtsicherheitsprofil	laufend	4. Q. 2015
PCYC-1115-CA Phase III; Randomisierte, multizentrische, offene Studie; Probanden im Alter von $\geq 65$ Jahren mit nicht vorbehandelter CLL	Beurteilung der Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil basierend auf dem PFS durch ein IRC	Gesamtsicherheitsprofil	laufend	4. Q. 2016
PCI-32765CLL3001 Phase III; Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie; Probanden mit rezidivierter oder refraktärer CLL (außer Probanden mit del17p) (Kategorie 3)	Evaluierung des PFS unter Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR allein	Gesamtsicherheitsprofil	laufend	3. Q. 2018
klinische Interaktionsstudie zur Evaluierung der Wirkung von Protonenpumpenhemmern (Kategorie 3)	Ermittlung der Wirkung von Ibrutinib auf Protonenpumpenhemmer.	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	3. Q. 2016



Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)
nicht-klinische Studie bezüglich der Dosisfindungsstudie bei der transgenen (Tg) Maus (Kategorie 3)	Charakterisierung der Toxizität und Festlegung geeigneter Dosen für länger dauernde Studien; zur Beurteilung des metabolischen Profils.	sonstige maligne Tumoren	geplant	3. Q. 2015
im Anschluss an die Dosisfindungsstudie bei der Maus: Nicht-klinische Studie bezüglich der 6-monatigen Karzinogenitäts-studie bei der Tg ras H2 Maus. (Kategorie 3)	Evaluierung des Potenzials von Ibrutinib zur Induktion präneoplastischer und neoplastischer Läsionen.	sonstige maligne Tumoren	geplant	1. Q. 2018
a: Die Studie erfasst unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 und nicht alle unerwünschten Ereignisse				

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Den Ausführungen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde: Anhang I und II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Risikomanagement-Plan des Zulassungsantragsstellers, [Anmerkung: der EPAR [2] steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus].

### **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. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
2. European Medicines Agency 2014. European public assessment report (EPAR) IMBRUVICA (Ibrutinib).
3. European Medicines Agency 2014. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib.