

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (BRUKINSA®)

BeiGene Germany GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, 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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation	16
Tabelle 3-2: International scoring system for Waldenström's macroglobulinemia (ISSWM)	17
Tabelle 3-3: Kriterien zur Initiierung der medikamentösen Therapie von Morbus Waldenström	18
Tabelle 3-4: Prävalenz des Morbus Waldenström	27
Tabelle 3-5: Jährliche Inzidenzrate des Morbus Waldenström pro 100.000 Personen	28
Tabelle 3-6: Prognose der Prävalenzentwicklung des Morbus Waldenström auf Basis der dargelegten Prävalenzangaben basierend auf den Beschlüssen des G-BA vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 zum Wirkstoff Ibrutinib	29
Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenzentwicklung des Morbus Waldenström auf Basis der dargelegten Inzidenzraten	30
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2021	32
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2020	33
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2021 basierend auf den Beschlüssen des G-BA vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 zum Wirkstoff Ibrutinib	33
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	52
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	53
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Zanubrutinib	54
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	59

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln.....	60
Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	68
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapie-Algorithmus für die Erstlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie; Quelle: Buske et al. (2019)	20
Abbildung 3-2: Therapie-Algorithmus für die Zweitlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie; Quelle: Buske et al. (2019)	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
AVP	Apothekenabgabepreis
AZ	Allgemeinzustand
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BR	Bendamustin + Rituximab
bspw.	Beispielsweise
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie (engl. chronic lymphocytic leukemia)
CXCR-4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DCR	Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
dL	Deziliter
DLBCL	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FCR	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid +Rituximab
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
ICD	International Classification of Diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
Ig	Immunglobulin
IgM	Immunglobulin M
ISSWM	International Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia
ITK	Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase
IU	International Unit
kg	Kilogramm
L	Liter
LPL	Lymphoplasmozytisches Lymphom (engl. lymphoplasmacytic lymphoma)
MAPK	Mitogen-aktivierten Proteinkinase
MCL	Mantelzell-Lymphom (engl. mantle cell lymphoma)
mg	Milligramm
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
n	Anzahl
N	Normgröße
Nf-κB	Nuclear-factor-Kappa-B
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben (engl. overall survival)
PD	Pharmakodynamisch
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)
PK	Pharmakokinetisch
PZN	Pharmazentralnummer
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-FCM	Rituximab-Fludarabin+ Cyclophosphamid + Mitoxantron
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleines lymphatisches Lymphom (engl. small lymphocytic lymphoma)

β_2 M	β_2 -Mikroglobulin
TEC	Tyrosin-Protein-Kinase Tec
u. a.	Unter anderem
vgl.	Vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zanubrutinib (BRUKINSA®) als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. (European Medicine Agency (EMA), 2021a)

BeiGene Germany GmbH (im Folgenden als BeiGene bezeichnet) folgt der vom G-BA im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-352) vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für dieses Anwendungsgebiet. Die zVT ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie. Laut G-BA werden im Rahmen klinischer Studien Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab oder Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a). Da mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß § 6 Absatz 2a Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO des G-BA der Zusatznutzen auch gegenüber nur einer dieser Therapien nachgewiesen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2019). BeiGene wählt aus den in Abschnitt 3.1.2 genannten Gründen aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Ibrutinib als Einzelsubstanz als zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Wirkstoff Zanubrutinib in der für diese Nutzenbewertung zugrunde liegenden Indikation hat am 28.01.2021 stattgefunden (Vorgangsnummer 2020-B-352). Der G-BA hat als zVT für Zanubrutinib als Einzelsubstanz eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a). Zur Behandlung des MW stehen den behandelnden Ärzten in Deutschland gemäß Onkopedia-Leitlinie verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.2), die für die Erst- und Zweitlinien-Therapie (siehe auch Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2) gleichermaßen für alle Patienten einsetzbar sind und somit zunächst in gleichem Maße als zweckmäßig angesehen werden können.

Gemäß den Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BA muss ein Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, sofern es als Vergleichstherapie in Betracht kommen sollte. Nicht alle in der Leitlinie erwähnten Behandlungsoptionen haben eine Zulassung für MW. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Ibrutinib, Cytarabin, Doxorubicin, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Prednison, Prednisolon und Dexamethason zugelassen. Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das

übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ auf. Explizit für das Anwendungsgebiet Morbus Waldenström ist lediglich Ibrutinib als Einzelsubstanz und die Kombination Ibrutinib+Rituximab zugelassen.

Darüber hinaus unterstützt das 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfo des G-BA die Auswahl von Ibrutinib als zVT. Demnach sollen diejenigen Therapien bevorzugt als zVT herangezogen werden, die bereits vom G-BA evaluiert wurden. Diesbezüglich liegen zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Ibrutinib vor. Ibrutinib als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind (European Medicine Agency (EMA), 2021b). Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) mit dem Beschluss vom 21.07.2016 keinen belegbaren Zusatznutzen für Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016). Die vom pU vorgelegten Daten waren eine einarmige Studie zu Ibrutinib und retrospektiv aus Krankenakten erhobene Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die zVT. Die vorgelegten Daten aus einem historischen Vergleich mit Ibrutinib auf Basis einer Analyse von retrospektiv erhobenen Daten aus Krankenakten wurden aus mehreren Gründen als unzureichend angesehen. Des Weiteren ist Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (European Medicine Agency (EMA), 2021b). Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489) mit dem Beschluss vom 20.02.2020 keinen belegbaren Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Der pU hat hierfür Vergleiche einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien herangezogen.

Zanubrutinib hat als Zweitgenerationen BTK-Inhibitor den gleichen Wirkmechanismus wie Ibrutinib, der BTK-Inhibitor der ersten Generation. Zanubrutinib ist vergleichsweise selektiver und verträglicher und weist günstigere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften auf. Dies spricht ebenfalls dafür, eine Ibrutinib-haltige Therapie als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung zu wählen.

Ibrutinib als Einzelsubstanz oder Ibrutinib+Rituximab als Kombinationstherapie können als in gleichem Maße geeignete patientenindividuelle Therapien angesehen werden, da beide für das Anwendungsgebiet zugelassen sind. Ibrutinib verfügt über den gleichen Wirkmechanismus wie Zanubrutinib und wurde bereits vom G-BA evaluiert. Aus der oben angeführten Herleitung wählt BeiGene für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, aus den gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Ibrutinib als Einzelsubstanz als zVT.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (European Medicine Agency (EMA), 2021a), die finale Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch am 28.01.2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a), die Beschlüsse des G-BA zu Ibrutinib bzw. Ibrutinib+Rituximab sowie die Publikation von Treon et al. (2021) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Accessed 03.11.2021].
2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2021a. *Brukinsa (Zanubrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: November 2021)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/anx_153453_de.pdf [Accessed 03.12.2021].
3. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2021b. *Imbruvica (Ibrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: 08.07.2021)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf [Accessed 08.07.2021].
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib.*

5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab).
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2021a. Beratungsanforderung 2020-B-352, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Zanubrutinib zur Behandlung des Morbus Waldenström.
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [Accessed 03.11.2021].
8. TREON, S. P., MEID, K., GUSTINE, J., YANG, G., XU, L., LIU, X., PATTERSON, C. J., HUNTER, Z. R., BRANAGAN, A. R. & LAUBACH, J. P. 2021. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 565-575.

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.

Der Morbus Waldenström, auch Waldenström's Makroglobulinämie oder lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) genannt, ist eine lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, die durch In-filtration von Immunglobulin M (IgM)-produzierender, klonaler lymphoplasmatischer Zellen in das Knochenmark gekennzeichnet ist (Buske et al., 2018, Kapoor et al., 2015, Swerdlow et al., 2016). Der Morbus Waldenström gehört zu den seltenen, indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, deren klinischer Verlauf durch langsames Wachstum mit regelmäßigen Rezidiven gekennzeichnet ist und welche einen Anteil von 1 % bis 2 % an allen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) haben (Kastritis et al., 2018). Nach der Klassifikation der Weltgesundheits-organisation (WHO) handelt es sich um ein LPL mit Infiltration des Knochenmarks und dem Nachweis von monoklonalem IgM im Serum (Buske et al., 2019).

Die europäische Leitlinie berichtet Altersmediane bei Diagnosestellung von 63 bis 75 Jahren (Kastritis et al., 2015, Kastritis et al., 2018, Teras et al., 2016, Treon, 2009). Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf und ist bei Kaukasiern häufiger als bei anderen Ethnizitäten zu beobachten (Buske et al., 2019).

Pathogenese

Die Pathogenese ist nicht vollständig bekannt. Die meisten Fälle treten sporadisch auf, eine familiäre Prädisposition wird bei etwa 20 % der Patienten beobachtet (Altieri et al., 2005, Treon et al., 2006, Wang und Lin, 2020).

Bisher konnte keine für Morbus Waldenström ursächliche Mutation identifiziert werden. 90 % der Patienten mit Morbus Waldenström zeigen eine somatische Mutation im MYD88-Gen (Treon et al., 2012). MYD88 ist ein Adapterprotein im Signalweg der Toll-like-Rezeptoren und an der Aktivierung von Nuclear Factor-Kappa B (Nf-κB) beteiligt (Klapper und Kreipe, 2015). Bei der Mutation des MYD88-Gens kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Leucin zu Prolin an der Position 265 im MYD88-Molekül (MYD88^{L265P}). Durch die MYD88^{L265P}-Mutation kommt es zu einer Aktivierung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), des Nf-κB-Signalübertragungswegs und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und somit zur

Proliferation der Morbus Waldenström-Zellen (Poulain et al., 2013). Eine Mutation im CXCR4-Gen (CXCR4-WHIM), einem Chemokin-Rezeptor, der das Überleben von Morbus Waldenström Zellen unterstützt, zeigen ca. 30 % der Patienten (Hunter et al., 2014). Bei Betrachtung des Mutationsstatus des MYD88- und des CXCR4-Gens können beim Morbus Waldenström drei genetische Gruppen voneinander unterschieden werden: Die Gruppe mit Mutationen in beiden Genen, die Gruppe mit MYD88-Mutation und CXCR4- Wildtyp sowie die Gruppe ohne jegliche Mutation in beiden Genen (MYD88-Wildtyp und CXCR4-Wildtyp) (Grunenberg und Buske, 2016).

Die Mutationen führen zu einer unbegrenzten klonalen Vermehrung von funktionsgestörten, aber zum Teil reifen plasmazellulär differenzierten, B-Lymphozyten, einer vermehrten Produktion von IgM sowie zu einem Knochenmarksbefall und der Infiltration verschiedener Gewebe. Von der Infiltration sind vor allem die Lymphknoten und die Milz betroffen. Organsysteme wie Augen, Leber oder das zentrale Nervensystem sind seltener betroffen. Die Infiltration des Knochenmarks führt schließlich zu einer hämatopoetischen Insuffizienz mit der Ausprägung einer normochromen und normozytären Anämie. Die Überproduktion von IgM kann zu einem Hyperviskositätssyndrom führen (Buske et al., 2019).

Symptomatik

Das Krankheitsbild wird durch Organinfiltration, IgM Sekretion und Allgemeinsymptome bestimmt.

Die Infiltration des Knochenmarks mit den klinischen Zeichen der hämatopoetischen Insuffizienz steht bei vielen Patienten im Vordergrund. Leukozytopenie mit dominierender Neutropenie und Thrombozytopenie sind selten so ausgeprägt, dass sie zur Erstdiagnose führen. Eine Infiltration der Milz oder Leber können auftreten, während weitere Organe wie der Gastrointestinal-trakt oder Lunge selten betroffen sind. (Buske et al., 2019)

Die Hypersekretion der IgM kann zu einem Hyperviskositätssyndrom mit Störungen der Blutgerinnung (sowohl Blutungsneigung als auch Thromboembolien), neurologischen Symptomen (u. a. Schwindel, Ataxie, Vigilanzstörungen), Augensymptomen (u. a. Sehstörungen, Visusverlust), kardialen Symptomen (u. a. Angina pectoris) und anderen Organmanifestationen führen. (Buske et al., 2019)

Weitere Symptome können das Raynaud Syndrom mit Durchblutungsstörungen in kälteexponierten Körperteilen wie bspw. Finger, Nase, oder Ohren darstellen. (Buske et al., 2019)

Zu den häufigsten Allgemeinsymptomen gehören Müdigkeit, welche zwei Drittel aller Morbus Waldenström-Patienten betrifft und sogenannte B-Symptome, zu denen Fieber über 38° C, nächtliches Schwitzen und ungewollte Gewichtsabnahme von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten gezählt werden (Gertz et al., 2004).

Unerwünschte Ereignisse bei einer Behandlung mit Ibrutinib sind insbesondere kardiotoxische Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern und Hypertonie, sowie Blutungen, die die Behandlung einschränken (siehe auch Modul 4) (Caldeira et al., 2019, Dickerson et al., 2019, Jiang et al., 2019, Palomba, 2016, Tam et al., 2019, Tam et al., 2020, Trotman et al., 2020).

Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 3-1) liefert einen Hinweis auf die Ausbreitung der Erkrankung und berücksichtigt neben Zahl und Ort der befallenen Lymphknotenregionen und anderer Organe auch das Auftreten von B-Symptomen. Das Stadium beim Morbus Waldenström entspricht aufgrund des obligaten Knochenmarkbefalls per definitionem dem Stadium IV der Lymphomklassifikationen. (Buske et al., 2019)

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Beschreibung
Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Befall einer einzigen Lymphknotenregion mit Übergreif auf benachbartes extralymphatisches Gewebe oder einzelner, lokalisierter Herd in einem extralymphatischen Organ (IE), (exklusive Leberbefall: immer Stadium IV).
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Gewebes und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (IIE).
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells plus/minus Milzbefall oder Befall von Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells plus/minus Milzbefall (III) zusätzlich zu lokalisiertem Befall extralymphatischen Gewebes. (IIIS oder IIISE)
Stadium IV	Nichtlokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe, mit oder ohne Befall des lymphatischen Systems.
Quelle: Weissinger et al. (1997)	

Prognose

Morbus Waldenström ist eine chronische, unheilbare Erkrankung. Für die Prognose sind ein fortgeschrittenes Alter, die Höhe des β 2-Mikroglobulins, der Grad der Anämie und Thrombozytopenie und die Höhe der Gammopathie entscheidend. Diese Parameter werden im „International Scoring System for Waldenström’s Macroglobulinemia“ (ISSWM)

zusammengefasst (Morel et al., 2009). Wie in Tabelle 3-2 ausgeführt, unterscheidet dieser prognostische Index drei Risikogruppen voneinander, wobei Hochrisiko-Patienten ein 5-Jahresüberleben von 36 % im Vergleich zu 87 % in der Niedrigrisikogruppe aufweisen. Zur Niedrigrisikogruppe zählen Patienten unter 65 Jahren mit maximal einem Risikofaktor, während ein Alter über 65 Jahren oder zwei Risikofaktoren die intermediäre Gruppe und das Vorliegen von mehr als zwei Risiko-faktoren die Hochrisikogruppe definieren. (Morel et al., 2009)

Tabelle 3-2: International scoring system for Waldenström's macroglobulinemia (ISSWM)

Risikogruppe	Niedrig	Intermediär	Hoch
Alter	< 65 Jahre	< 65 Jahre > 65 Jahre	Alle
Weitere Risikofaktoren^a:			
Hb < 11,5 g/dL			
Thrombozyten <100.000 x 10 ⁹ /L	0 - 1	2	≥ 3
β ₂ M > 3 mg/L			
IgM > 70 g/L			
5-Jahres Überlebensrate (%)	87	68	36
a: Weitere Risikofaktoren - jeder der vier Parameter zählt als ein Risikopunkt. Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; β ₂ M: β ₂ -Mikroglobulin; IgM: monoklonale Proteinkonzentration. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Buske et al. (2019)			

Patienten mit der Mutation MYD88-Wildtyp, dies sind etwa 10 % der Patienten, weisen eine signifikant höhere Mortalität auf als Patienten mit der Mutation MYD88^{L265} (Treon et al., 2014). Patienten mit der Mutation MYD88-Wildtyp und CXCR4-Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf Ibrutinib auf (Treon et al., 2012, Treon et al., 2015b, Treon et al., 2015a, Treon et al., 2021).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieüberblick

Die Therapie des Morbus Waldenström erfolgt gemäß der klinisch relevanten nationalen Onkopedia-Leitlinie „Morbus Waldenström“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und der Leitlinien der internationalen europäischen Onkologie Fachgesellschaft ESMO (Buske et al., 2019, Kastritis et al., 2018).

Eine Behandlung sollte nur beim Vorliegen krankheitsassoziierter Symptome erfolgen. Patienten, die die definierten Symptomkriterien nicht erfüllen und bei denen lediglich aufgrund der Laborparameter auf eine Krankheitsprogression zu schließen ist (z. B. leichte Hb-Wertabfälle oberhalb von 10g/dL, leichte IgM-Anstiege, eine milde Lymphadenopathie oder Splenomegalie ohne Beschwerden), sollten ausschließlich einer engmaschigen Überwachung unterzogen werden (Dimopoulos et al., 2014, Kastritis et al., 2018).

Tabelle 3-3: Kriterien zur Initiierung der medikamentösen Therapie von Morbus Waldenström

Klinische Kriterien	Laborparametrische Kriterien
Wiederkehrendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue	Symptomatische Kryoglobulinämie
Hyperviskosität	Durch Kälteagglutinine bedingte Anämie
Lymphadenopathie - symptomatisch oder bulky (≥ 5 cm max. Durchmesser)	Immuhämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie
Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie	Durch Morbus Waldenström bedingte Nephropathie
Symptomatische Organomegalie und/oder Infiltration der Organe/des Gewebes	Durch Morbus Waldenström bedingte Amyloidose
Periphere Neuropathien aufgrund von Morbus Waldenström	Hämoglobin ≤ 10g/dL Anzahl der Blutplättchen < 100 x 10 ⁹ /L
Quelle: Dimopoulos et al. (2014)	

In Deutschland sind die Kortikosteroide Prednison und Prednisolon, der Wirkstoff Chlorambucil und explizit Ibrutinib als Einzelsubstanz und die Kombinationstherapie von Ibrutinib und Rituximab für eine Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen. Chlorambucil und Kortikosteroide finden gemäß der Onkopedia-Leitlinie in den Therapieempfehlungen keine Erwähnung. Des Weiteren stehen die folgenden Therapieoptionen aus der Indikation Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die ebenfalls für Morbus Waldenström eingesetzt werden können, jedoch sind alle nicht für die Behandlung des Morbus Waldenström explizit zugelassen:

- Bendamustin

- Cyclophosphamid
- Dexamethason
- Cytarabin
- Doxorubicin
- Trofosfamid
- Vinblastin
- Vincristin

Zur Behandlung des Morbus Waldenström stehen den behandelnden Ärzten in Deutschland somit verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Wie aus der Onkopedia-Leitlinie in Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2 hervorgeht, sind die Behandlungsoptionen für die Erst- und Zweitlinien-Therapie gleichermaßen für alle Patienten einsetzbar und können somit in gleichem Maße als zweckmäßig angesehen werden.

Die Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström basieren meist nicht auf den Ergebnissen qualitativ-hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien, sondern stammt aus Beobachtungsstudien (Buske et al., 2019). Die meisten eingesetzten Substanzen sind für andere hämatologische Erkrankungen zugelassen (Dimopoulos et al., 2016). Im Folgenden werden die Therapie-Algorithmen sowie die von der Onkopedia-Leitlinie genannten Therapieoptionen für die Erst- und Zweitlinien-Therapie dargestellt.

Erstlinien-Therapie

Grundsätzlich orientiert sich die Therapie des Morbus Waldenström an den vorhandenen Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand (AZ) des einzelnen Patienten. Ein Therapie-Algorithmus aus der Onkopedia-Leitlinie für die Erstlinien-Therapie wird in Abbildung 3-1 aufgezeigt (Buske et al., 2019). Die Behandlungsoptionen für Patienten mit reduziertem AZ gemäß Leitlinie können aufgrund der „oder“ Verknüpfung als austauschbar angesehen werden.

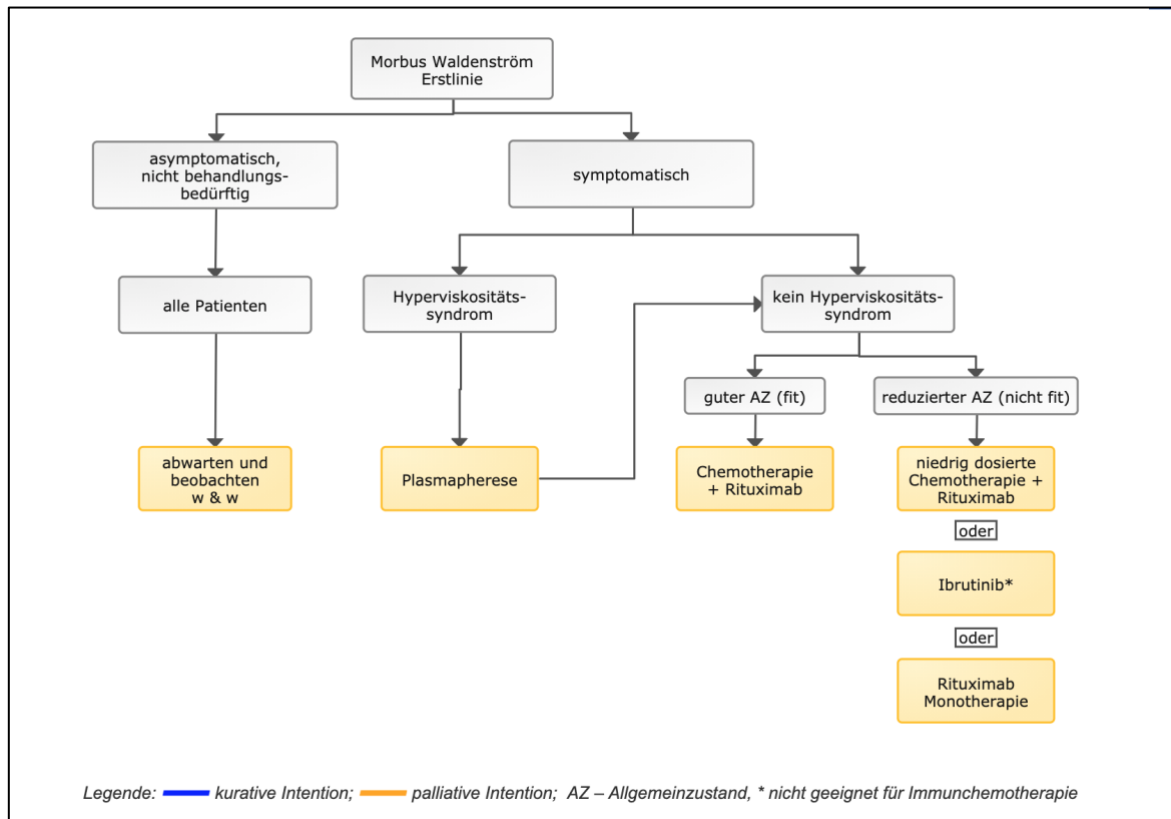


Abbildung 3-1: Therapie-Algorithmus für die Erstlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie; Quelle: Buske et al. (2019)

Therapiemodalitäten

Abwartendes Vorgehen

Nach derzeitigem Wissensstand verbessert eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten nicht, weshalb Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken nur beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression sowie IgM assoziierte Neuropathien) behandelt werden (Buske et al., 2019). Bei IgM über 6g/dL liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Indikation zur Therapieaufnahme vor (Gustine et al., 2017).

Plasmapherese

Laut Leitlinien der DGHO und der ESMO ist bei Vorliegen einer symptomatischen Hyperviskosität eine initiale Plasmapherese zur raschen Senkung der Viskosität erforderlich. Da die Plasmapherese jedoch nur kurzzeitig wirkt, muss im Anschluss eine länger wirksame Anti-Lymphomtherapie durchgeführt werden. (Buske et al., 2019, Dimopoulos et al., 2014, Kastritis et al., 2018)

Monotherapie mit Ibrutinib

Ibrutinib als Einzelsubstanz ist in der Erstlinientherapie zugelassen für Morbus Waldenström Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind (European Medicine Agency (EMA), 2021). Diese Zulassung basierte auf einer einarmigen Phase-II-Studie, in der Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, untersucht wurde. Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) mit dem Beschluss vom 21.07.2016 keinen belegbaren Zusatznutzen für Ibrutinib als Einzelsubstanz feststellen können (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a). Die Behandlung unter Ibrutinib ist mit häufiger Toxizität verbunden (de Weerd et al., 2017), dabei kann die Hemmung von Off-Target-Kinasen viele Ibrutinib-assoziierte Toxizität erklären wie bspw. Diarrhoe, Bluthochdruck, Muskelkrämpfe, Blutungen und Vorhofflimmern (de Weerd et al., 2017, Kamel et al., 2015, Levade et al., 2014, Shafaattalab et al., 2019, Shatzel et al., 2017, Tam et al., 2019, Tam et al., 2020, Tang et al., 2018, Trotman et al., 2020).

Kombinationstherapie von Ibrutinib+Rituximab

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (European Medicine Agency (EMA), 2021). Diese Zulassung basierte auf einer Phase III-Studie, in der nicht vorbehandelte und vorbehandelten Patienten untersucht wurden. Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489) mit dem Beschluss vom 20.02.2020 keinen belegbaren Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a).

Chlorambucil

Chlorambucil als Einzelsubstanz ist zwar für Morbus Waldenström zugelassen, hat aber aufgrund geringer Wirksamkeit eine bescheidene klinische Relevanz. Auch die Onkopedia-Leitlinie führt die Therapie mit Chlorambucil nicht auf. Chlorambucil und Kortikosteroide finden gemäß der Onkopedia-Leitlinie in den Therapieempfehlungen keine Erwähnung. (Buske et al., 2019)

Off-label Therapien

Monotherapie mit Rituximab

Die Monotherapie mit Rituximab ist nicht zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström und wird in der Onkopedia-Leitlinie als „Alternative“ zur Behandlung älterer komorbider Patienten aufgeführt (Buske et al., 2013, Buske et al., 2019). Dabei muss beachtet werden, dass es unter einer Monotherapie mit Rituximab zu einem vorübergehenden

IgM-Anstieg (Flare-Phänomen) mit der Gefahr einer kritischen Hyperviskosität kommen kann, weshalb vor der Initialisierung einer Rituximab Monotherapie die IgM-Konzentration im Serum gesenkt werden sollte (Buske et al., 2019, Dimopoulos et al., 2002).

Chemotherapie plus Rituximab

Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand kann eine Kombinationstherapie aus Rituximab und einer Chemotherapie verabreicht werden. Mögliche Kombinationsregime sind BR (Bendamustin + Rituximab), FCR (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab), R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) oder DCR (Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab). Keines dieser Kombinationsregime für die Behandlung des Morbus Waldenström in Deutschland zugelassen.

Bortezomib

Eine Bortezomib-Rituximab-Kombination mit oder ohne Dexamethason kann im Rahmen einer Chemo-Immuntherapie in der Therapie des Morbus Waldenström in Betracht gezogen werden (Buske et al., 2019, Dimopoulos et al., 2014). Bortezomib-basierte Kombinationstherapien besitzen ebenfalls keine Zulassung für die Behandlung des Morbus Waldenström.

Therapie bei Rezidiv/Refraktarität

Ein Therapie-Algorithmus aus der Onkopedia-Leitlinie für die Zweitlinien-Therapie ist in Abbildung 3-2 dargestellt (Buske et al., 2019). Die verfügbaren Behandlungsoptionen für Patienten mit gutem AZ und einer Remission nach Erstlinie < 24 Monate können gemäß Leitlinie aufgrund der „oder“ Verknüpfung als austauschbar angesehen. Gleiches gilt für Patienten mit reduziertem AZ, auch hier können die verfügbaren Therapieoptionen als austauschbar angesehen werden.

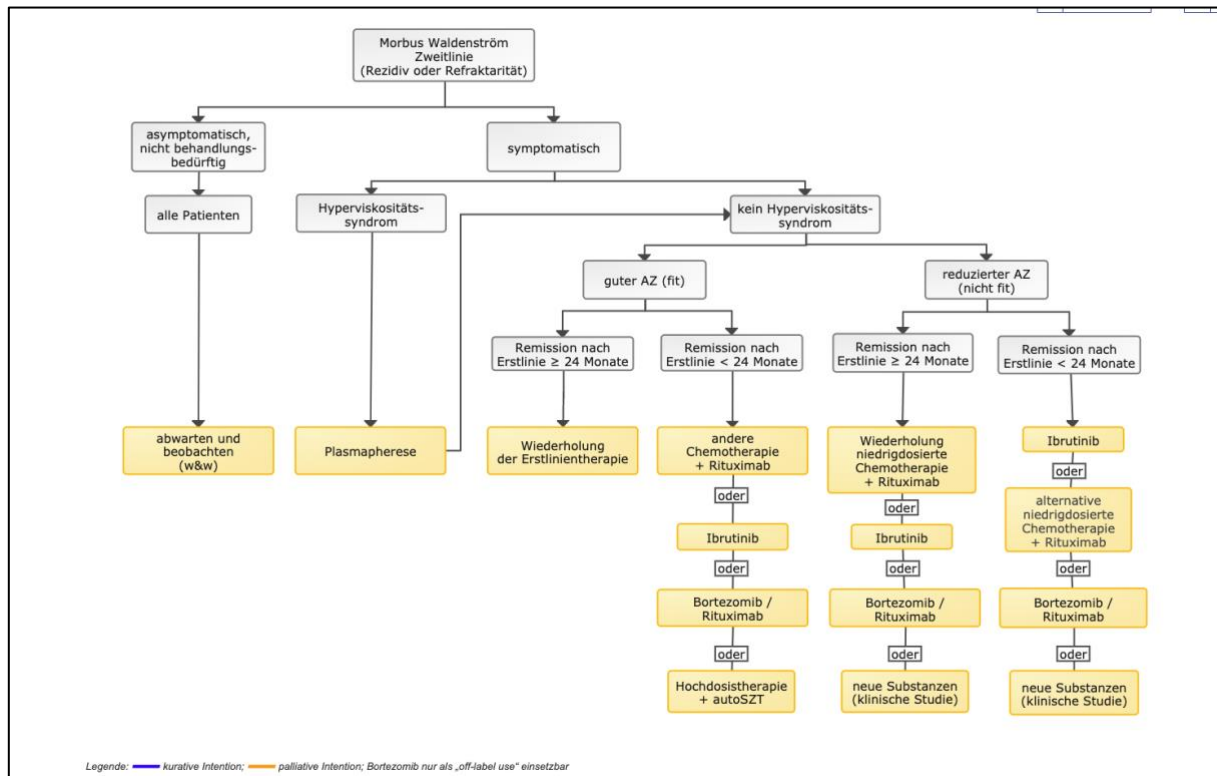


Abbildung 3-2: Therapie-Algorithmus für die Zweitlinien-Therapie des Morbus Waldenström gemäß Onkopedia-Leitlinie; Quelle: Buske et al. (2019)

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand erwähnt die Onkopedia-Leitlinie bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema. Bei kurzer Remissionsdauer < 24 Monate empfiehlt die Leitlinie einen Wechsel des Mode of Action. Dabei sind Ibrutinib als Einzelsubstanz und in Kombination mit Rituximab die einzigen für Morbus Waldenström explizit zugelassenen Therapieoptionen. Die Wahl der passenden Therapieoption ist abhängig von Patientencharakteristika und vorhergegangenen Therapien. Ibrutinib ist eine dieser Behandlungsoptionen für Patienten mit Morbus Waldenström.

Die Monotherapie mit Ibrutinib hat in einer zulassungsrelevanten, klinischen Studie bei rezidivierten/refraktären Patienten eine Ansprechrate von 90 % gezeigt (Dimopoulos et al., 2017, Treon et al., 2015a). Patienten ($n = 5$) mit dem Genotyp MYD88-Wildtyp zeigten weder partielles noch vollständiges Ansprechen (Treon et al., 2015b). Daher wird vor der Behandlung mit Ibrutinib die Bestimmung des Mutationsstatus des MYD88- und CXCR4-Gens empfohlen, da bei fehlender Mutation dieser Gene kein Ansprechen unter Ibrutinib beobachtet wurde (Treon et al., 2015b). Des Weiteren ist die Behandlung unter Ibrutinib mit häufiger Toxizität verbunden (de Weerd et al., 2017), dabei kann die Hemmung von Off-Target-Kinasen viele Ibrutinib-assoziierte Toxizität erklären wie bspw. Diarrhoe, Bluthochdruck, Muskelkrämpfe, Blutungen und Vorhofflimmern (de Weerd et al., 2017, Kamel et al., 2015, Levade et al., 2014,

Shafaattalab et al., 2019, Shatzel et al., 2017, Tam et al., 2019, Tam et al., 2020, Tang et al., 2018, Trotman et al., 2020).

Des Weiteren ist Ibrutinib auch in Kombination mit Rituximab für Morbus Waldenström zugelassen und zeigte in der zulassungsrelevanten, klinischen Studie nach 30 Monaten für das progressionsfreie Überleben (PFS) eine Rate von 82 % gegenüber 28 % bei Patienten, die mit der off-label Monotherapie mit Rituximab behandelt wurden (Hazard Ratio für PFS oder Tod, 0,20; $p < 0,001$) (Dimopoulos et al., 2018).

Übliche chemo-immuntherapeutische Therapieoptionen für die Behandlung von rezidivierten Patienten sind die nicht explizit für Morbus Waldenström zugelassenen Kombinationsregime aus chemotherapeutischen Substanzen und Rituximab wie bspw. BR, FCR, R-CHOP oder Rituximab-Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron (R-FCM) (Buske et al., 2019).

Bei jüngeren Patienten oder bei Hochrisikopatienten ist bei klinisch aggressivem Verlauf eine myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) eine Therapieoption (Buske et al., 2019, Kyriakou et al., 2010).

Zur Behandlung des Morbus Waldenström stehen den behandelnden Ärzten in Deutschland somit verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Wie aus der Onkopedia-Leitlinie in Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2 hervorgeht, sind die Behandlungsoptionen für die Erst- und Zweitlinien-Therapie gleichermaßen für alle Patienten einsetzbar und können somit in gleichem Maße als zweckmäßig angesehen werden.

Therapeutischer Bedarf

Neben den explizit für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassenen Wirkstoffen Ibrutinib, Rituximab (nur in Kombination mit Ibrutinib), Chlorambucil, Prednison und Prednisolon stehen zusätzlich nur Wirkstoffe mit einer allgemeinen Zulassung für das Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die im Rahmen ihrer Zulassung nicht explizit in der Indikation des Morbus Waldenström getestet worden sind. Die Anzahl der explizit zugelassenen Therapieoptionen für Patienten mit einem Morbus Waldenström ist damit limitiert.

Unerwünschte Ereignisse können die gegenwärtige Ibrutinib-Behandlung einschränken, insbesondere kardiotoxische Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern und Hypertonie, für welche eine Metaanalyse von acht randomisierten kontrollierten Studien einen Zusammenhang zu der Ibrutinib-Therapie zeigte (Caldeira et al., 2019, de Weerd et al., 2017, Dickerson et al., 2019, Palomba, 2016). Hohe Raten von Vorhofflimmern wurden auch beispielsweise durch Erhebungen von Jiang et al. (2019) beobachtet (Jiang et al., 2019). Es wird angenommen, dass die Hemmung von Off-Target-Kinasen wie Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Tyrosin-Protein-Kinase Tec (TEC), Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (ITK) und weitere Kinasen für einen Großteil des Toxizitätsprofils von Ibrutinib verantwortlich ist, darunter Diarrhoe, Blutungen und Vorhofflimmern (de Weerd et al., 2017, Kamel et al., 2015,

Levade et al., 2014, Li et al., 2015, Shafaattalab et al., 2019, Shatzel et al., 2017, Tam et al., 2019, Tam et al., 2020, Tang et al., 2018, Trotman et al., 2020, Tam et al., 2015). Diese patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse sind im Detail in Modul 4 dargestellt.

Zudem beeinflussen die Mutationen der beiden Gene MYD88 und CXCR4 das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Dabei war das Therapieansprechen insbesondere bei Patienten mit MYD88-Wildtyp am wenigsten ausgeprägt. (Treon et al., 2012, Treon et al., 2015a, Treon et al., 2015b, Treon et al., 2021) Vor kurzem wurden Daten einer Langzeit-Beobachtungsstudie zur Therapie des MW mit Ibrutinib als Einzelsubstanz veröffentlicht. In die Studie wurden nur wenige Patienten mit MYD88-Wildtyp (n = 4) eingeschlossen. Die Daten zeigen qualitativ, dass Patienten mit einem MYD88-Wildtyp nicht auf die Ibrutinib Therapie ansprechen. Die „Very good partial response“ Rate (VGPR) und die „partial response“ Rate lagen für diese Patienten bei 0 % (Treon et al., 2021).

In der ASPEN Studie wurde gezeigt, dass Zanubrutinib auch bei Patienten mit einem MYD88-Wildtyp wirksam ist. Für diese Patienten gibt es bislang keine adäquate Therapieoption. Dementsprechend steht den MYD88-Wildtyp-Patienten mit MW in Form von Zanubrutinib erstmals eine wirksame Therapieoption zur Verfügung.

Schlussfolgernd ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für einen wirksamen, sicheren und selektiven BTK-Inhibitor der nächsten Generation aufgrund

- der begrenzten Anzahl bzw. eingeschränkten Zulassung explizit für Morbus Waldenström zugelassener, sicherer und effektiver Medikamente,
- durch die mit dem BTK-Inhibitor der ersten Generation assoziierten Toxizität und
- durch schlechtere Prognosen mit niedrigeren Ansprechraten bei Patienten mit MYD88-Wildtyp-Mutationen.

Dieser Bedarf wird durch eine Therapie mit dem Zweitgenerationen BTK-Inhibitor Zanubrutinib, der vergleichsweise selektiver und verträglicher ist und bessere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweist als der zugelassene BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib, weiter geschlossen. (siehe auch Modul 4)

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung, dessen epidemiologische Datengrundlage für den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich als limitiert bezeichnet werden kann.

Morbus Waldenström wird unter dem ICD-Code C88.0 (Makroglobulinämie Waldenström) mit zwei weiteren spezifischen ICD-Codes C88.00 (Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission) und C88.01 (Makroglobulinämie Waldenström: In kompletter Remission) subsumiert.

In einer Publikation des Krebsregisters des Robert Koch-Instituts (RKI) werden Daten zur Inzidenz und Prävalenz für die gesamte Gruppe der NHL, ICD-Codes C82 - C88, ausgewiesen, wozu auch der Morbus Waldenström zählt (Robert Koch-Institut, 2019). Die Datenbankabfrage ermöglicht eine Extraktion der Daten für den ICD-Code C88 „Bösartige immunproliferative Krankheiten“, der neben dem unter C88.0 kodierten Morbus Waldenström noch weitere Erkrankungen enthält (C88.2 Sonstige Schwerkettenkrankheit; C88.3 Immunproliferative Dünndarmkrankheit, C88.4 Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes [MALT-Lymphom], C88.7 Sonstige bösartige immunproliferative Krankheiten und C88.9 Bösartige immunproliferative Krankheit, nicht näher bezeichnet). Eine gesonderte Darstellung der epidemiologischen Maßzahlen für den Morbus Waldenström als eine Unterform der NHL erfolgt dabei nicht. Eine Annäherung der epidemiologischen Maßzahlen für den Morbus Waldenström über den ICD-Code C88 wäre möglich, stellt aber eine Überschätzung dar, weshalb diese Datenquelle zur Ableitung der Inzidenz und Prävalenz nicht herangezogen wurde.

Es existiert eine im Jahr 2015 berichtete Analyse von GKV-Routinedaten, die konkrete Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für den deutschen Versorgungskontext enthält und im Folgenden dargestellt wird. Die Analyse dieser Daten ermöglicht eine exakte Ableitung epidemiologischer Kennzahlen, da Morbus Waldenström wie eben erwähnt über eine Kodierung nach ICD-10-Klassifikation verfügt (ICD-Code C88.0). Aufgrund der unzureichenden Datenlage werden auch nicht-deutschlandspezifische Datenquellen ergänzend bzw. vergleichend herangezogen.

In zwei bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib (Vorgangsnummern 2016-02-01-D-212 und 2019-09-01-D-489) existieren für die vorliegende Indikation vom G-BA bereits bestimmte Angaben zur GKV-Population, die auf den dazu ermittelten Prävalenzen beruht, weshalb BeiGene sich auf die Angaben aus den bereits abgeschlossenen Verfahren stützt. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020b)

Prävalenz

Die im Jahr 2015 berichtete Routinedatenanalyse enthält Abrechnungsdaten des ambulanten sowie stationären Bereichs von 1.771.217 gesetzlich versicherten Personen aus dem Jahr 2012.

Zur Identifizierung von Morbus Waldenström - Patienten mussten diese eine Diagnose im ambulanten oder im stationären Bereich im Jahr 2012 aufweisen, die bei fortlaufender Zugehörigkeit des Patienten in der gleichen Krankenkasse mindestens einmal im Zeitraum von acht Quartalen zuvor aufgetreten sein muss, um als prävalenter Fall gezählt zu werden. Als inzidenter Fall wurden Patienten gezählt, die im Jahr 2012 erstmals mit einer solchen Diagnose im ambulanten oder stationären Bereich auffielen und in den 8 Quartalen zuvor keine gleichlautende Diagnose hatten. Insgesamt ließen sich im genannten Datenbestand 108 Patienten mit der Diagnose Morbus Waldenström identifizieren. Davon konnten 86 Patienten (79,63 %) als prävalente und 22 Patienten (20,37 %) als inzidente Fälle eingestuft werden. Mit Bezug auf die Gesamtpopulation der Versichertenstichprobe (1.771.217) ergab sich daraus eine Prävalenzrate von 0,0061 % und bezogen auf die GKV-Population im Analysejahr 2012 (n = 69.704.000 im Jahr 2012) gemäß Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021) eine Prävalenz von 4.250 Patienten mit Morbus Waldenström. Daraus ergeben sich auf der Basis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2) für das Jahr 2021 geschätzten Bevölkerungszahl von 83.495.000 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021b) auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet insgesamt **5.091 prävalente Patienten**. (Leisten und Tomeczkowski, 2015) (siehe auch Tabelle 3-4)

Analog zum Ibrutinib-Dossier (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) wird im Folgenden ergänzend die Auswertung in der SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Datenbank dargestellt, die eine Prävalenz von 0,0026 % zeigt. Daraus ergeben sich auf der Basis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2) für das Jahr 2021 geschätzten Bevölkerungszahl von 83.495.000 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021b) auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet insgesamt **2.171 prävalente Patienten**. Die amerikanischen Daten zur Prävalenz liegen somit deutlich unter den deutschen Daten der Routinedatenanalyse.

Tabelle 3-4: Prävalenz des Morbus Waldenström

Referenz	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström	Prävalenz
Routinedatenanalyse, 2015 (Leisten und Tomeczkowski, 2015)	Versichertenstichprobe: 1.771.217, 2012 Deutschland	n = 108	0,0061 %
SEER Castillo et al. (2014)	1973 - 2011 USA	n = 759	0,0026 %

Inzidenz

In der im Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) durchgeführten Routinedatenanalyse ließen sich 108 Patienten mit der Diagnose Morbus Waldenström identifizieren. Davon konnten 86 Patienten (79,63 %) als prävalente und 22 Patienten (20,37 %) als inzidente Fälle eingestuft werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenzrate pro Jahr von 1,24

pro 100.000 Personen (Tabelle 3-5). Aufgrund der unzureichenden Datenlage werden auch nicht-deutschlandspezifische Datenquellen ergänzend bzw. vergleichend herangezogen. So wird in der Literatur für Europa eine altersstandardisierte Inzidenzrate pro Jahr von 0,55 pro 100.000 Personen berichtet (0,73 pro 100.000 Männer und 0,42 pro 100.000 Frauen) (Phekoo et al., 2008). Für die USA wird eine altersstandardisierte Inzidenzrate pro Jahr von 0,38 pro 100.000 Personen berichtet (Wang et al., 2012).

Tabelle 3-5: Jährliche Inzidenzrate des Morbus Waldenström pro 100.000 Personen

Referenz	Studie/Zeitraumen	Patienten mit Morbus Waldenström	Jährliche rohe Inzidenzrate pro 100.000
Deutsche Quellen			
Routinedatenanalyse, 2015 (Leisten und Tomeczkowski, 2015)	Versichertenstichprobe: 1.771.217, 2012 Deutschland	Patienten mit Diagnose: n = 108; Neuerkrankte: n = 22	1,24
Europäische und amerikanische Quellen			
Phekoo et al. (2008)	South Thames Haematology Register, 1999-2001	n = 152	0,55 (ESR)
Wang et al. (2012)	SEER 9 Register, 1988 - 2007	n = 1.835	0,38 (ASR)
ESR: altersstandardisiert nach Europa Standard Bevölkerung; ASR US: altersstandardisiert nach US-Bevölkerung			

Tabelle 3-5 zeigt, dass die Inzidenzraten je nach Quelle variieren und in Deutschland über den europäischen und US-amerikanischen Werten liegen (0,38 - 0,55).

Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland

Der Morbus Waldenström variiert nach Alter und Geschlecht. Die Mehrheit der Patienten ist 65 Jahre alt (Routinedatenanalyse: 76,87 %), dabei sind Männer häufiger als Frauen betroffen (Routinedatenanalyse: 56,48 % männlich, 43,52 % weiblich) (Leisten und Tomeczkowski, 2015). Die europäische Leitlinie berichtet Altersmediane bei Diagnosestellung von 63 bis 75 Jahren (Kastritis et al., 2015, Kastritis et al., 2018, Teras et al., 2016, Treon, 2009).

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

Für die Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz werden die in Tabelle 3-4 dargestellten Prävalenzen, die in Tabelle 3-5 dargelegten Inzidenzraten sowie die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung auf Basis des Jahres 2018 (Variante G2-L2-W2), die ein durchschnittliches Wanderungssaldo pro Jahr für Deutschland berücksichtigt, als Berechnungsgrundlage herangezogen. (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021b)

Prognostizierte Entwicklung der Prävalenz

Auf Basis der Auswertung der SEER-Datenbank und der Routinedatenanalyse wurde die Prävalenz des Morbus Waldenström mit einem Wert von 0,0026 % [basierend auf der SEER-Datenbank, vgl. Castillo et al. (2014)] bzw. 0,0061 % [basierend auf der Routinedatenanalyse, vgl. Leisten und Tomeczkowski (2015)] angegeben. Die prognostizierten Zahlen, die den Mittelwert der prävalenten Patienten auf Basis der Routinedatenanalyse und SEER-Datenbank darstellen (Tabelle 3-6), zeigen eine minimale Zunahme der Prävalenz, die jedoch eine Unterschätzung darstellen könnte, da der demographische Wandel und der damit einhergehende steigende Anteil älterer Menschen an der Gesellschaft die Annahme einer stärkeren Zunahme stützt.

Tabelle 3-6: Prognose der Prävalenzentwicklung des Morbus Waldenström auf Basis der dargelegten Prävalenzangaben basierend auf den Beschlüssen des G-BA vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 zum Wirkstoff Ibrutinib

Jahr	Bevölkerung	Prognose der Prävalenz		Mittelwert Prävalenz
		Prävalenzrate von 0,0026 % ^a	Prävalenzrate von 0,0061 % ^b	
2021 ^c	83.495.000	2.171	5.091	3.631
2022 ^c	83.591.000	2.173	5.097	3.635
2023 ^c	83.654.000	2.175	5.101	3.638
2024 ^c	83.682.000	2.176	5.103	3.639
2025 ^c	83.674.000	2.176	5.102	3.639
2026 ^c	83.631.000	2.174	5.099	3.637

a: Castillo et al. (2014)
b: Leisten und Tomeczkowski (2015)
c: Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021b). Die Vorausberechnung der Bevölkerung basiert auf der Variante 2 der Bevölkerungsvorausberechnung (G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos). Die Vorgehensweise basiert auf den bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib (Vorgangsnummern 2016-02-01-D-212 und 2019-09-01-D-489) und wurde vom G-BA in den Beschlüssen vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 als nachvollziehbar und plausibel bewertet. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a)

Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz

Die Inzidenz wurde auf Basis der in Tabelle 3-5 aufgeführten Inzidenzraten geschätzt.

Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenzentwicklung des Morbus Waldenström auf Basis der dargelegten Inzidenzraten

Jahr	Bevölkerung	Prognose der Inzidenz	
		Jährliche Inzidenzrate pro 100.000 von 0,55 ^a	Jährliche Inzidenzrate pro 100.000 von 1,24 ^b
2021 ^c	83.495.000	459	1.035
2022 ^c	83.591.000	460	1.037
2023 ^c	83.654.000	460	1.037
2024 ^c	83.682.000	460	1.038
2025 ^c	83.674.000	460	1.038
2026 ^c	83.631.000	460	1.037

a: Phekoo et al. (2008)
b: Leisten und Tomeczkowski (2015)
c: Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021b)

Die in Tabelle 3-7 aufgeführte Inzidenzentwicklung zeigt keine wesentliche Änderung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren. Aufgrund der unterschiedlichen Inzidenzraten lässt sich für das Jahr 2021 eine Spanne von 459 - 1.035 und für das Jahr 2026 eine Spanne von 460 - 1.037 inzidenten Fällen ableiten.

Der G-BA hat in seiner zusammenfassenden Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) vom 21.07.2016 festgestellt, dass aufgrund der „allgemein äußerst limitierten epidemiologischen Datengrundlage in der vorliegenden Indikation eine präzisere Angabe nicht möglich (ist)“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Damit bezieht sich der G-BA auch auf die Herleitung der Daten zur Prävalenz, die den Ausgangspunkt für die Herleitung der GKV-Zielpopulation darstellt und die er im Beschluss vom 21.07.2016 als nachvollziehbar und plausibel bewertet hat.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

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

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
BRUKINSA®	513 - 1.193	452 - 1.051

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zanubrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Aus zwei bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren existieren für diese Indikation vom G-BA bereits bestimmte Angaben zur GKV-Population, weshalb BeiGene zur Berechnung der Anzahl der Patienten die Angaben aus den bereits abgeschlossenen Verfahren heranzieht. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a)

Der G-BA hat die Anzahl der GKV-Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, in seinem Beschluss zu Ibrutinib (Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) vom 21.07.2016 auf ca. 430 bis 1.000 Patienten festgesetzt. Laut G-BA berücksichtigt diese Spanne Unsicherheiten in der allgemein äußerst limitierten Datenlage, die eine präzisere Angabe nicht ermöglicht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a). Die festgesetzte Anzahl an GKV-Patienten hat er in einem weiteren Beschluss zu Ibrutinib vom 20.02.2020 (Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489) unter Berücksichtigung der eingereichten Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a). Die Herleitung dieser Patientenzahlen hat er darin grundsätzlich als

nachvollziehbar und plausibel bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a). Diese Angaben wurden der Kalkulation in Tabelle 3-9 zugrunde gelegt und für das Jahr 2021 angepasst, indem die Steigerungsrate von 1 % für die dazwischenliegenden Jahre 2017, 2018, 2019, 2020 und 2021 angerechnet worden ist.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2021

Population	Anzahl GKV-Patienten 2016 (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl GKV-Patienten 2021 (Steigerungsrate 1 % / Jahr) (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Patienten mit Morbus Waldenström	ca. (430 - 1.000) ^{a,b} 715 ^a	(452 - 1.051) ^c 751 ^c
<p>a: Vgl. G-BA Beschluss vom 21.07.2016 zu Ibrutinib (Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212), (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a).</p> <p>b: Der G-BA Beschluss beruht auf einer Herleitung der Zielpopulation in Modul 3C im Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) (Janssen-Cilag GmbH, 2016).</p> <p>c: Angepasste Zahlen für das Jahr 2021 unter Anwendung einer Steigerungsrate von 1 % für die Jahre 2017, 2018, 2019, 2020 und 2021, analog zur Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489), die der G-BA in Folge akzeptiert hat. Zur Steigerungsrate von 1 % gibt es, wie der pharmazeutische Unternehmer in der Stellungnahme dargelegt hat, keine gesicherten Angaben. Auf Basis des Robert Koch-Instituts kann je nach Berechnungsansatz von einer Steigerungsrate zwischen -0,64 % und 1,48 % ausgegangen werden. (Robert Koch-Institut, 2017) Somit ist die Annahme einer Steigerungsrate von 1 % eine vorsichtige Annäherung vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheit. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a)</p>		

Wie aus Tabelle 3-9 ersichtlich, ergibt sich durch Addition der beiden Teilpopulationen die GKV-Population für das vorliegende Anwendungsgebiet, die gemäß G-BA Beschluss vom 21.07.2016 ca. 430 - 1.000 Patienten umfasst. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a) Unter Berücksichtigung einer Steigerungsrate von 1 % pro Jahr ergibt sich damit eine Spanne der GKV-Population von 452 - 1.051 Patienten für das Jahr 2021.

Im Jahr 2020 waren gemäß den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit insgesamt 73.274.000 Personen in der GKV versichert. Die Anzahl der GKV-Versicherten und deutschen Gesamtbevölkerung ist in der nachfolgenden Tabelle 3-10 dargestellt. (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2021) Ausgehend von den insgesamt 83.155.031 Einwohnern in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2020) (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021a) ergibt sich ein Anteil an GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung von 88,12 %. Dieser Anteil wurde auch für das Jahr 2021 angenommen.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2020

	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	83.155.031
GKV-Versicherte insgesamt ^b	73.274.000
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung ^c	88,12 %
a: Stand: 31.12.2020; Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021a). b: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021). c: Stand: 31.12.2020 gemäß Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021). Dieser Anteil wurde auch für das Jahr 2021 angenommen.	

Unter Berücksichtigung des Anteils an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ergibt eine Hochrechnung der GKV-Population auf die Gesamtbevölkerung eine Spanne für die Zielpopulation von 513 - 1.193.

Da die Herleitung der Patientenzahlen auf den Beschlüssen des G-BA vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 beruhen, wird die Herleitung der Zielpopulation (Tabelle 3-11) und Beschreibung analog zum dazugehörigen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) zu Ibrutinib dargestellt. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a, Janssen-Cilag GmbH, 2016)

Erläuterung zur Herleitung der Zielpopulation bzw. der relevanten GKV-Population:

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2021 basierend auf den Beschlüssen des G-BA vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 zum Wirkstoff Ibrutinib

Variable/ Population	Mittelwert (<i>absolut</i>)	Minimum bis Maximum	Anteil/Kommentar/ Referenz
1. Prävalenz	3.549	2.121 - 4.976	Minimum: SEER-Datenbank (Prävalenzrate: 0,0026 %) Maximum: Routinedatenanalyse (Prävalenzrate: 0,0061 %)
2. Patienten mit Chemotherapiestart Anteil (9,3 %) von 1	330	197 - 462	In der Routinedatenanalyse hatten innerhalb eines Jahres (2012) 10 von 108 (9,3 %) aller Patienten mit Morbus Waldenström Diagnose eine Chemotherapie begonnen.
3. Patienten mit Erstlinien-Therapiestart Anteil (60 %) von 2	198	118 - 227	In der Routinedatenanalyse haben 9,3 % (10 Patienten von 108) innerhalb eines Jahres (2012) eine Chemotherapie begonnen. Davon haben 3 inzidente und 3 prävalente Patienten eine Erstlinien-Therapie begonnen, was

			insgesamt 6 von 10 therapierten Patienten entspricht (60 %).
4. Patienten mit Monotherapie in Erstlinie Anteil (16,7 %) von 3	33	20 - 46	Von den 6 Patienten in Erstlinien-Therapie hat 1 Patient eine Monotherapie erhalten (16,7 %).
5. Patienten mit Folgelinientherapien (refraktäre/rezidierte Patienten) Anteil (40 %) von 2	132	79 - 185	In der Routinedatenanalyse hatten innerhalb eines Jahres (2012) 10 von 108 (9,3 %) eine Chemotherapie erhalten. Davon waren 6 Patienten in Erstlinien-Therapie, die restlichen 4 Patienten erhielten demnach eine Folgetherapie (refraktäre Patienten/Patienten mit Rezidiv). Dies entspricht 40 %.
6. Patienten mit Chemotherapie Anteil (18,4 %) von 1	653	390 - 916	In der Routinedatenanalyse hatten innerhalb von zwei Jahren (2010-2011) vor dem Indexjahr (2012) 20 von 108 (18,4 %) aller Patienten mit Morbus Waldenström-Diagnose eine Chemotherapie.
7. Zielpopulation - Gesamt (Erst- und Zweitlinien) Addition von 3, 5 und 6	983	587 - 1.378	
8. Zielpopulation - Gesamt (Erstlinie (nicht geeignet für Chemo-Immuntherapie) und Zweitlinien) Addition von 4, 5 und 6	818	489 - 1.147	
9. davon: GKV (88,12 %) - GKV-Zielpopulation	721	431 - 1.011	Der Anteil der GKV-Population betrug für das Jahr 2020 88,12 %. Dieser Anteil wurde auch für das Jahr 2021 angenommen. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021)
Diese Tabelle wurde analog zum Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) zu Ibrutinib erstellt, da im vorliegenden Dossier auf die in 2016 und 2020 vom G-BA bestimmten Patientenzahlen referenziert wird, dessen Grundlage die in dieser Tabelle aufgeführte Herleitung darstellt. Quelle: Vgl. Herleitung der Zielpopulation in Modul 3C in der Nutzenbewertung zu Ibrutinib (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212) (Janssen-Cilag GmbH, 2016)			

Zur Bestimmung der Prävalenz wurden die Angaben der Routinedatenanalyse sowie der SEER-Datenbank zugrunde gelegt. Die dadurch ermittelte Prävalenz liegt bei 0,0061 % (Routinedatenanalyse) und 0,0026 % (SEER-Datenbank) (Castillo et al., 2014, Leisten und Tomczkowski, 2015). Damit lässt sich eine prävalente Spanne von 2.121 - 4.976 Patienten und ein Mittelwert in Höhe von 3.549 Patienten ableiten.

Anhand der durchgeführten Routinedatenanalyse wurden die Patienten identifiziert, die im Indexjahr 2012 eine Therapie begonnen haben. Insgesamt haben 9,3 % aller Morbus Walden-

ström-Patienten (10 von 108 Patienten) eine Therapie begonnen. Dieser Anteil ergibt auf die ermittelte Prävalenz in Höhe von 3.549 Patienten eine relevante Patientenpopulation von 330 Patienten. Von den insgesamt im Jahr 2012 behandlungsbedürftig gewordenen zehn Patienten haben sechs Patienten eine Erstlinien-Therapie begonnen. Damit beträgt der Anteil an Erstlinienpatienten 60 %. Von diesen Patienten in Erstlinien-Therapie wurden drei als inzident und drei als prävalent für die Diagnose eingestuft. Bezieht man den Anteil von 60 % auf die im vorherigen Schritt neu ermittelte Prävalenz (330), ergibt sich eine Anzahl von 198 Patienten mit begonnener Erstlinien-Therapie. Die restlichen vier Patienten (40 %) haben somit eine Folgetherapie begonnen und können damit als rezidiert bzw. refraktär eingestuft werden. Insgesamt ergeben sich damit für die Folgetherapie 132 rezidierte/refraktäre Patienten. In den beiden Jahren 2010 und 2011 vor dem Indexjahr 2012 hatten zusätzlich 20 der 108 Patienten eine Therapie erhalten, was bezogen auf die Prävalenz von 3.549 eine relevante Population von 653 Patienten entspricht. Diese Patienten werden, um einer Unterschätzung durch Berücksichtigung des reinen Marktanteils der Chemotherapien entgegenzuwirken, bei der Größe der Zielpopulation als potenziell geeignete Patienten mit bei der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Für die Erstlinien-Therapie mit Zanubrutinib kommen laut Label jedoch nur Patienten in Betracht, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Laut Leitlinie der DGHO sollten Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und/oder ECOG ≥ 3 nicht mit einer Kombinations-therapie behandelt werden, sondern sich einer Monotherapie mit Rituximab unterziehen. Laut Routinedatenanalyse liegt der Anteil an Erstlinien-Patienten unter Monotherapie bei 16,7 % (einer von sechs Patienten).

Rechnet man diesen Anteil auf die hier im vorherigen Schritt ermittelten 198 Patienten in der Erstlinie an, resultiert ein Mittelwert von 33 Patienten, die in der Erstlinien-Therapie nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen.

Rechnet man den Anteil an Patienten in Erstlinientherapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Betracht kommen (33), mit dem Anteil der Patienten in Folgelinien (653 + 132 = 785) zusammen, so ergibt sich eine Zielpopulation von 818 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-Population (88,12 % der Gesamtbevölkerung) resultiert eine GKV-Population von 721 Patienten.

Der G-BA hat für das zur Bewertung stehende Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind) die GKV-Population bereits in seinem letzten Beschluss auf 430 - 1.000 Patienten (Mittelwert: 715) festgesetzt. Unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 1 % pro Jahr für die Jahre 2017 - 2021 ergibt sich für das Jahr 2021 eine **GKV-Population in Höhe von 751 Patienten** (715 + 1 % für 2017, 722 + 1 % für 2018, 729 + 1 % für 2019, 737 + 1 % für 2020, 744 + 1 % für 2021), und eine Spanne von 452 - 1.051 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
BRUKINSA®	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	452 - 1.051

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

Aus zwei bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren existieren für diese Indikation vom G-BA bereits bestimmte Angaben zur GKV-Population, weshalb BeiGene zur Berechnung der Anzahl der Patienten die Angaben aus den bereits abgeschlossenen Verfahren heranzieht. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a)

Die Abschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die durch eine Behandlung mit Zanubrutinib einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen erreichen, beruht auf den in den Beschlüssen des G-BA vom 21.07.2016 bzw. 20.02.2020 bereits bestimmten Angaben zur GKV-Population. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a)

Bei der Zielpopulation von Zanubrutinib handelt es sich um erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Aus den in Modul 4 zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Zanubrutinib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Zielpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens gilt für die gesamte Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Systematic Reviews durchgeführt.

Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening auf ihre Relevanz hin geprüft. Alle Abstracts, die nicht als geeignet erschienen, wurden ausgeschlossen. Alle Publikationen, deren Abstracts bei Sichtung als relevant erschienen, wurden im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des Morbus Waldenström in Deutschland gesichtet. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Morbus Waldenström bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde der Bericht „Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2021. Kennzahlen und Faustformeln“ (Stand: März 2021) des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2021). Die Angaben zur Bevölkerungsentwicklung Deutschlands wurden

den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021b, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021a).

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. ALTIERI, A., BERMEJO, J. & HEMMINKI, K. 2005. Familial aggregation of lymphoplasmacytic lymphoma with non-Hodgkin lymphoma and other neoplasms. *Leukemia*, 19, 2342-2343.
2. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG) 2021. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2021. Kennzahlen und Faustformeln.
3. BUSKE, C., HEIM, D., HEROLD, M., STABER, P. & DREYLING, M. 2019. Morbus Waldenström (Lymphoplasmazytisches Lymphom). Onkopedia Leitlinie.
4. BUSKE, C., LEBLOND, V., DIMOPOULOS, M., KIMBY, E., JAGER, U., DREYLING, M. & GROUP, E. G. W. 2013. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24, vi155-9.
5. BUSKE, C., SADULLAH, S., KASTRITIS, E., TEDESCHI, A., GARCIA-SANZ, R., BOLKUN, L., LELEU, X., WILLENBACHER, W., HAJEK, R., MINNEMA, M. C., CHENG, M., BILOTTI, E., GRAEF, T., DIMOPOULOS, M. A. & EUROPEAN CONSORTIUM FOR WALDENSTROM'S, M. 2018. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol*, 5, e299-e309.
6. CALDEIRA, D., ALVES, D., COSTA, J., FERREIRA, J. J. & PINTO, F. J. 2019. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14, e0211228.
7. CASTILLO, J. J., OLSZEWSKI, A. J., CRONIN, A. M., HUNTER, Z. R. & TREON, S. P. 2014. Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood*, 123, 3999-4000.
8. DE WEERDT, I., KOOPMANS, S. M., KATER, A. P. & VAN GELDER, M. 2017. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*, 102, 1629-1639.
9. DICKERSON, T., WICZER, T., WALLER, A., PHILIPPON, J., PORTER, K., HADDAD, D., GUHA, A., ROGERS, K. A., BHAT, S., BYRD, J. C., WOYACH, J. A., AWAN, F. & ADDISON, D. 2019. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134, 1919-1928.
10. DIMOPOULOS, M. A., KASTRITIS, E. & GHOBRIAL, I. M. 2016. Waldenstrom's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol*, 27, 233-240.
11. DIMOPOULOS, M. A., KASTRITIS, E., OWEN, R. G., KYLE, R. A., LANDGREN, O., MORRA, E., LELEU, X., GARCIA-SANZ, R., MUNSHI, N., ANDERSON, K. C., TERPOS, E., GHOBRIAL, I. M., MOREL, P., MALONEY, D., RUMMEL, M., LEBLOND, V., ADVANI, R. H., GERTZ, M. A., KYRIAKOU, C., THOMAS, S. K., BARLOGIE, B., GREGORY, S. A., KIMBY, E., MERLINI, G. & TREON, S. P. 2014.

- Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*, 124, 1404-1411.
12. DIMOPOULOS, M. A., TEDESCHI, A., TROTMAN, J., GARCIA-SANZ, R., MACDONALD, D., LEBLOND, V., MAHE, B., HERBAUX, C., TAM, C., ORSUCCI, L., PALOMBA, M. L., MATOUS, J. V., SHUSTIK, C., KASTRITIS, E., TREON, S. P., LI, J., SALMAN, Z., GRAEF, T., BUSKE, C., I, N. S. G. & THE EUROPEAN CONSORTIUM FOR WALDENSTROM'S, M. 2018. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 378, 2399-2410.
 13. DIMOPOULOS, M. A., TROTMAN, J., TEDESCHI, A., MATOUS, J. V., MACDONALD, D., TAM, C., TOURNILHAC, O., MA, S., ORIOL, A., HEFFNER, L. T., SHUSTIK, C., GARCIA-SANZ, R., CORNELL, R. F., DE LARREA, C. F., CASTILLO, J. J., GRANELL, M., KYRTSONIS, M. C., LEBLOND, V., SYMEONIDIS, A., KASTRITIS, E., SINGH, P., LI, J., GRAEF, T., BILOTTI, E., TREON, S., BUSKE, C., I, N. S. G. & THE EUROPEAN CONSORTIUM FOR WALDENSTROM'S, M. 2017. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 241-250.
 14. DIMOPOULOS, M. A., ZERVAS, C., ZOMAS, A., KIAMOURIS, C., VINIOU, N. A., GRIGORAKI, V., KARKANTARIS, C., MITSOULI, C., GIKA, D., CHRISTAKIS, J. & ANAGNOSTOPOULOS, N. 2002. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol*, 20, 2327-2333.
 15. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2021. *Imbruvica (Ibrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: 08.07.2021)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf [Accessed 08.07.2021].
 16. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2016a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib.
 17. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2016b. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib vom 21. Juli 2016.
 18. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2020a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab).
 19. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2020b. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (vom 20. Februar 2020).
 20. GERTZ, M. A., MERLINI, G. & TREON, S. P. 2004. Amyloidosis and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 257-282.
 21. GRUNENBERG, A. & BUSKE, C. 2016. Morbus Waldenström. *Der Internist*, 57, 238-244.
 22. GUSTINE, J. N., MEID, K., DUBEAU, T., HUNTER, Z. R., XU, L., YANG, G., GHOBRIAL, I. M., TREON, S. P. & CASTILLO, J. J. 2017. Serum IgM level as predictor

- of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*, 177, 717-725.
23. HUNTER, Z. R., XU, L., YANG, G., ZHOU, Y., LIU, X., CAO, Y., MANNING, R. J., TRIPSAS, C., PATTERSON, C. J., SHEEHY, P. & TREON, S. P. 2014. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*, 123, 1637-1646.
 24. JANSSEN-CILAG GMBH 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA®) Modul 3 C - Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Stand: 29.01.2016.
 25. JIANG, L., LI, L., RUAN, Y., ZUO, S., WU, X., ZHAO, Q., XING, Y., ZHAO, X., XIA, S., BAI, R., DU, X., LIU, N. & MA, C. S. 2019. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. *Heart Rhythm*, 16, 1374-1382.
 26. KAMEL, S., HORTON, L., YSEBAERT, L., LEVADE, M., BURBURY, K., TAN, S., COLE-SINCLAIR, M., REYNOLDS, J., FILSHIE, R., SCHISCHKA, S., KHOT, A., SANDHU, S., KEATING, M. J., NANDURKAR, H. & TAM, C. S. 2015. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*, 29, 783-787.
 27. KAPOOR, P., PALUDO, J., VALLUMSETLA, N. & GREIPP, P. R. 2015. Waldenstrom macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. *Blood Reviews*, 29, 301-319.
 28. KASTRITIS, E., KYRTSONIS, M. C., MOREL, P., GAVRIATOPOULOU, M., HATJIHARISSI, E., SYMEONIDIS, A. S., VASSOU, A., REPOUSIS, P., DELIMPASI, S., SIONI, A., MICHALIS, E., MICHAEL, M., VERVESSOU, E., VOULGARELIS, M., TSATALAS, C., TERPOS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2015. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica*, 100, e446-9.
 29. KASTRITIS, E., LEBLOND, V., DIMOPOULOS, M. A., KIMBY, E., STABER, P., KERSTEN, M. J., TEDESCHI, A., BUSKE, C. & COMMITTEE, E. G. 2018. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 29, iv41-iv50.
 30. KLAPPER, W. & KREIPE, H. 2015. [Diagnostic molecular pathology of lymphatic and myeloid neoplasms]. *Pathologe*, 36, 164-170.
 31. KYRIAKOU, C., CANALS, C., SIBON, D., CAHN, J. Y., KAZMI, M., ARCESE, W., KOLBE, K., GORIN, N. C., THOMSON, K., MILPIED, N., NIEDERWIESER, D., INDRAK, K., CORRADINI, P., SUREDA, A. & SCHMITZ, N. 2010. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 28, 2227-2232.
 32. LEISTEN, M.-K. & TOMECZKOWSKI, J. 2015. Sickness Funds Data on Prevalence and Incidence for Diagnoses and Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) in Germany. *ISPOR 18th Annual European Congress, 7-11 November 2015*.
 33. LEVADE, M., DAVID, E., GARCIA, C., LAURENT, P. A., CADOT, S., MICHALLET, A. S., BORDET, J. C., TAM, C., SIE, P., YSEBAERT, L. & PAYRASTRE, B. 2014. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*, 124, 3991-3995.

34. LI, N., SUN, Z., LIU, Y., GUO, M., ZHANG, Y., ZHOU, D., ZHANG, B., SU, D., ZHANG, S. & HAN, J. 2015. BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. *AACR 106th Annual Meeting 2015*, 75.
35. MOREL, P., DUHAMEL, A., GOBBI, P., DIMOPOULOS, M. A., DHODAPKAR, M. V., MCCOY, J., CROWLEY, J., OCIO, E. M., GARCIA-SANZ, R., TREON, S. P., LEBLOND, V., KYLE, R. A., BARLOGIE, B. & MERLINI, G. 2009. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 113, 4163-4170.
36. PALOMBA, M. 2016. Learning from Waldenstrom Macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 29, 135.
37. PHEKOO, K., JACK, R., DAVIES, E., MØLLER, H., SCHEY, S. & COMMITTEE, S. T. H. S. 2008. The incidence and survival of Waldenstrom's Macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res*, 32, 55-59.
38. POULAIN, S., ROUMIER, C., DECAMBRON, A., RENNEVILLE, A., HERBAUX, C., BERTRAND, E., TRICOT, S., DAUDIGNON, A., GALIEGUE-ZOUITINA, S., SOENEN, V., THEISEN, O., GRARDEL, N., NIBOUREL, O., ROCHE-LESTIENNE, C., QUESNEL, B., DUTHILLEUL, P., PREUDHOMME, C. & LELEU, X. 2013. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 121, 4504-4511.
39. ROBERT KOCH-INSTITUT 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. In: ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN UND GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E. V. (ed.). Berlin.
40. ROBERT KOCH-INSTITUT 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. In: ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN UND GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E. V. (ed.). Berlin.
41. SHAFATLAB, S., LIN, E., CHRISTIDI, E., HUANG, H., NARTISS, Y., GARCIA, A., LEE, J., PROTZE, S., KELLER, G., BRUNHAM, L., TIBBITS, G. F. & LAKSMAN, Z. 2019. Ibrutinib displays atrial-specific toxicity in human stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*, 12, 996-1006.
42. SHATZEL, J. J., OLSON, S. R., TAO, D. L., MCCARTY, O. J., DANILOV, A. V. & DELOUGHERY, T. G. 2017. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*, 15, 835-847.
43. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2021a. *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) (Stand: 31.12.2020)* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Accessed 23.06.2021].
44. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2021b. *GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018)* [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Accessed 15.10.2021].
45. SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., PILERI, S. A., HARRIS, N. L., STEIN, H., SIEBERT, R., ADVANI, R., GHIELMINI, M., SALLES, G. A., ZELENETZ, A. D. & JAFFE, E. S. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-2390.
46. TAM, C., GRIGG, A. P., OPAT, S., KU, M., GILBERTSON, M., ANDERSON, M. A., SEYMOUR, J. F., RITCHIE, D. S., DICORLETO, C. & DIMOVSKI, B. 2015. The BTK inhibitor, Bgb-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first-in-human trial. *Blood*, 126, 832.

47. TAM, C. S., OPAT, S., D'SA, S., JURCZAK, W., LEE, H. P., CULL, G., OWEN, R. G., MARLTON, P., WAHLIN, B. E., SANZ, R. G., MCCARTHY, H., MULLIGAN, S., TEDESCHI, A., CASTILLO, J. J., CZYZ, J., FERNANDEZ DE LARREA, C., BELADA, D., LIBBY, E., MATOUS, J. V., MOTTA, M., SIDDIQI, T., TANI, M., TRNENY, M., MINNEMA, M. C., BUSKE, C., LEBLOND, V., TROTMAN, J., CHAN, W. Y., SCHNEIDER, J., RO, S., COHEN, A., HUANG, J. & DIMOPOULOS, M. 2020. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*, 136, 2038-2050.
48. TAM, C. S., TROTMAN, J., OPAT, S., BURGER, J. A., CULL, G., GOTTLIEB, D., HARRUP, R., JOHNSTON, P. B., MARLTON, P., MUNOZ, J., SEYMOUR, J. F., SIMPSON, D., TEDESCHI, A., ELSTROM, R., YU, Y., TANG, Z., HAN, L., HUANG, J., NOVOTNY, W., WANG, L. & ROBERTS, A. W. 2019. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*, 134, 851-859.
49. TANG, C. P. S., MCMULLEN, J. & TAM, C. 2018. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma*, 59, 1554-1564.
50. TERAS, L. R., DESANTIS, C. E., CERHAN, J. R., MORTON, L. M., JEMAL, A. & FLOWERS, C. R. 2016. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*, 66, 443-459.
51. TREON, S. P. 2009. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 114, 2375-2385.
52. TREON, S. P., CAO, Y., XU, L., YANG, G., LIU, X. & HUNTER, Z. R. 2014. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 123, 2791-2796.
53. TREON, S. P., HUNTER, Z. R., AGGARWAL, A., EWEN, E. P., MASOTA, S., LEE, C., SANTOS, D. D., HATJIHARISSI, E., XU, L., LELEU, X., TOURNILHAC, O., PATTERSON, C. J., MANNING, R., BRANAGAN, A. R. & MORTON, C. C. 2006. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*, 17, 488-494.
54. TREON, S. P., MEID, K., GUSTINE, J., YANG, G., XU, L., LIU, X., PATTERSON, C. J., HUNTER, Z. R., BRANAGAN, A. R. & LAUBACH, J. P. 2021. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 565-575.
55. TREON, S. P., TRIPSAS, C. K., MEID, K., WARREN, D., VARMA, G., GREEN, R., ARGYROPOULOS, K. V., YANG, G., CAO, Y., XU, L., PATTERSON, C. J., RODIG, S., ZEHNDER, J. L., ASTER, J. C., HARRIS, N. L., KANAN, S., GHOBRIAL, I., CASTILLO, J. J., LAUBACH, J. P., HUNTER, Z. R., SALMAN, Z., LI, J., CHENG, M., CLOW, F., GRAEF, T., PALOMBA, M. L. & ADVANI, R. H. 2015a. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 372, 1430-1440.
56. TREON, S. P., XU, L. & HUNTER, Z. 2015b. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 373, 584-586.
57. TREON, S. P., XU, L., YANG, G., ZHOU, Y., LIU, X., CAO, Y., SHEEHY, P., MANNING, R. J., PATTERSON, C. J., TRIPSAS, C., ARCAINI, L., PINKUS, G. S., RODIG, S. J., SOHANI, A. R., HARRIS, N. L., LARAMIE, J. M., SKIFTER, D. A., LINCOLN, S. E. & HUNTER, Z. R. 2012. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 367, 826-833.
58. TROTMAN, J., OPAT, S., GOTTLIEB, D., SIMPSON, D., MARLTON, P., CULL, G., MUNOZ, J., TEDESCHI, A., ROBERTS, A. W., SEYMOUR, J. F., ATWAL, S. K., YU, Y., NOVOTNY, W., HOLMGREN, E., TAN, Z., HILGER, J. D., HUANG, J. & TAM, C.

- S. 2020. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*, 136, 2027-2037.
59. WANG, H., CHEN, Y., LI, F., DELASALLE, K., WANG, J., ALEXANIAN, R., KWAK, L., RUSTVELD, L., DU, X. L. & WANG, M. 2012. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*, 118, 3793-3800.
60. WANG, W. & LIN, P. 2020. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology*, 52, 6-14.
61. WEISSINGER, F., KREIPE, H. H. & WILHELM, M. 1997. [Non-Hodgkin lymphomas]. *Internist (Berl)*, 38, 1131-42.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Therapieabbrüche sind in der Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Kontinuierlich (einmal täglich 320 mg = 4 Kapseln à 80 mg)	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm</p> <p>Quelle: European Medicine Agency (EMA) (2021)</p>				

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

In Tabelle 3-13 wird der Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basierend auf der Fachinformation dargestellt. Da in den Fachinformationen keine Angabe zu der maximalen

Anzahl der Behandlungstage gemacht wird, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) normiert. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Zanubrutinib wird täglich oral in einer Menge von 320 mg an erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe Zanubrutinib 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie. Da die zVT aufgrund der Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. der Vortherapien patientenindividuell unterschiedlich ist, können in den folgenden Abschnitten keine Angaben zu Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT gemacht werden. Der Verzicht auf die Angabe der Kosten der zVT bei patientenindividuell unterschiedlichen Therapien entspricht der gängigen Praxis des G-BA. Als Beispiel sind hierfür die Beschlüsse über die Nutzenbewertungen von Ibrutinib und Patiromer zu nennen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Kontinuierlich (einmal täglich 320 mg = 4 Kapseln à 80 mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm</p> <p>Quellen: European Medicine Agency (EMA) (2021)</p>			

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-14 basiert auf der Fachinformation von Zanubrutinib. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Da in der Fachinformation keine Angabe zur maximalen Anzahl der Behandlungstage gemacht wird, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert. Daraus ergibt sich:

- Zanubrutinib wird kontinuierlich entweder einmal täglich (vier Hartkapseln à 80 mg) oder zweimal täglich (je zwei Hartkapseln à 80 mg) oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	365	320 mg = 4 Kapseln à 80 mg	116.800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei	Patientenindividuell unterschiedlich		

	Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	
Abkürzungen: mg: Milligramm		
Quellen: European Medicine Agency (EMA) (2021)		

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

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient erfolgte anhand der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von Zanubrutinib und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-15).

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Zanubrutinib kontinuierlich mit einer empfohlenen Gesamttagesdosis von 320 mg eingenommen (European Medicine Agency (EMA), 2021). Dies entspricht vier Hartkapseln mit jeweils 80 mg Wirkstoff. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln à 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (je zwei Hartkapseln à 80 mg) eingenommen werden. Da es sich um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt der Jahresverbrauch somit bei 116.800 mg.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Zanubrutinib	6.563,80 € (Apothekenabgabepreis) BRUKINSA [®] , 80 mg, 120 Hartkapseln, PZN: 17507588	6.190,46 € [1,77 € ^a ; 371,57 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V (1,77 €). b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N3: Normgröße; große Packungsgröße; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.		

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preis von Zanubrutinib werden dargestellt, wie sie zur Veröffentlichung in der Lauer-Taxe zum 15.12.2021 gemeldet wurden.

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € und den Herstellerabschlag für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V.

Zanubrutinib ist in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar.

Der AVP für BRUKINSA[®] 80 mg, 120 Stück (PZN 17507588) beträgt 6.563,80 €. Von diesem AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € und der Herstellerabschlag in Höhe von 371,57 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV in Höhe von 6.190,46 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend.				

Nicht zutreffend.

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

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zwingend erforderlich. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der

Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, werden ebenfalls nicht berücksichtigt.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	75.317,29 €	Keine	Keine	75.317,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zanubrutinib wird in einer täglichen Dosierung von 320 mg entweder einmal täglich (vier Hartkapseln à 80 mg) oder zweimal täglich (je zwei Hartkapseln à 80 mg) oral verabreicht. Bei einer kontinuierlichen Behandlung und jährlich 365 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 116.800 mg bzw. bei 1.460 Hartkapseln à 80 mg (365 Tage * 4 Tabletten pro Tag à 80 mg) (Tabelle 3-21). Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis auf zwei Dezimalstellen pro Stück kalkuliert, der anschließend mit der Anzahl der Hartkapseln pro Jahr multipliziert wurde.

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

Wirkstoff- stärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigende n Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Hartkapsel in € (inkl. Abzug gesetzliche r Rabatte)	Benötigte Anzahl Hartkapsel n / Jahr	Jahrestherapiekoste n pro Patient in € (inkl. Abzug gesetz- licher Rabatte)
80 mg x 120	6.190,46 €	116.800 mg	51,59 €	1.460	75.317,29 €
Abkürzungen: mg: Milligramm.					

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 Spanne der GKV-Patienten in der Zanubrutinib Zielpopulation beträgt geschätzt 452 - 1.051 (siehe Abschnitt 3.2.4). Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Die Behandlung mit Zanubrutinib ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil kontraindiziert (European Medicine Agency (EMA), 2021). Für diese Kontraindikationen liegen keine

verlässlichen Angaben zu Häufigkeiten vor. Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Gemäß der Fachinformation haben von den 779 Patienten, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, 3,6 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen (European Medicine Agency (EMA), 2021). In der ASPEN Studie haben zum Datenschnitt vom 31.08.2020 von 101 Patienten im Behandlungsarm mit Zanubrutinib (Kohorte 1) 5 Patienten, die mit BRUKINSA® behandelt wurden, die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4) (BeiGene, 2021)

Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien ist mit Unsicherheit behaftet.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in der Studie zu Zanubrutinib nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Aufteilung ambulant/stationär

Zanubrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Zanubrutinib überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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.

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Für die Angaben zum Behandlungsmodus wurde die Fachinformation herangezogen. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch wurden der Fachinformation entnommen. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten berechnet. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der IFA-Datenbank einzutragende Wert zu Grunde gelegt (1,77 €).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Es wurden keine Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht.

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 0 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. BEIGENE 2021. Addendum to Clinical Study Report. BGB-3111-302. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM). (Data cut-off 31.08.2020, Report date February 2021).
2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2021. *Brkinsa (Zanubrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: November 2021)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/anx_153453_de.pdf [Accessed 03.12.2021].
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Patiromer.
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Zanubrutinib entnommen. Dabei wurden die relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt. (European Medicine Agency (EMA), 2021)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Zanubrutinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

Dosierung

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) eingenommen werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle **3-22** aufgeführt.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis: 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)
Nicht-hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3 Febrile Neutropenie Grad 3 Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
Neutropenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage) Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA absetzen

Eine asymptomatische Lymphozytose sollte nicht als Nebenwirkung betrachtet werden und diese Patienten sollten BRUKINSA weiterhin einnehmen.

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Die empfohlenen Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation) sind in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A	Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Empfohlene Dosis
Inhibition	Starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir)	80 mg einmal täglich
	Mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen)	80 mg zweimal täglich
Induktion	Starker CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion
	Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	

Versäumte Dosis

Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$, geschätzt nach Cockcroft-Gault) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor ($n = 5$). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BRUKINSA ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen mit Wasser einzunehmen, ohne die Kapseln zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerkauen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Hämaturie und Hämothorax wurden bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Blutungsereignisse jeglichen Grades, einschließlich Purpura und Petechien, traten bei Patienten

mit hämatologischen Malignomen auf. Der Mechanismus, der den Blutungen zugrunde liegt, ist nicht vollständig geklärt.

BRUKINSA kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden.

Infektionen

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden. Infektionen vom Grad 3 oder höher traten bei Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis-B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis-B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.

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

Zytopenien

Zytopenien vom Grad 3 oder 4, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie anhand von Laborwerten, wurden bei Patienten berichtet, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das große Blutbild soll während der Behandlung monatlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sekundäre Primärmalignome

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden. Die häufigsten sekundären Primärmalignome waren Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelzellkarzinom der Haut). Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Vorhofflimmern und -flattern

Vorhofflimmern und Vorhofflattern trat bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie und akuten Infektionen. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

BRUKINSA enthält Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Enzym 3A (CYP3A) metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Itraconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) erhöhte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um das 2,6-Fache und die AUC um das 3,8-Fache.

Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 80 mg (eine Kapsel) zu reduzieren. Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Mäßige CYP3A-Inhibitoren

Simulationen der physiologisch basierten PK (PBPK) deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen eines mäßigen CYP3A-Inhibitors zu einer Erhöhung der C_{max} und der AUC von Zanubrutinib um etwa das 2-Fache führen kann. Wenn ein mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen) angewendet werden muss, ist

die Dosis von BRUKINSA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 160 mg (zwei Kapseln) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Simulationen unter nüchternen Bedingungen wiesen darauf hin, dass die schwachen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin und Fluvoxamin) die AUC von Zanubrutinib um das < 1,5-Fache erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten.

Während der Behandlung mit BRUKINSA sollen Grapefruits und Bitterorangen mit Vorsicht verwendet werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration verringern können

Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern.

CYP3-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Rifampin (ein starker CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um 92 % und die AUC um 93 %. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) und mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rifabutin (mäßiger CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} um 48 % und die AUC um 44 %. Schwache CYP3A-Induktoren können mit Vorsicht während der Behandlung mit BRUKINSA angewendet werden.

Magensäurereduzierende Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptor-Antagonisten) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Zanubrutinib beobachtet.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Zanubrutinib verändert werden kann.

Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP3A und CYP2C19. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib kann die Plasmakonzentration dieser Substrate verringern.

CYP3A-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{max} von Midazolam (ein CYP3A-Substrat) um 30 % und die AUC von Midazolam um 47 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

CYP2C19-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{max} von Omeprazol (ein CYP2C19-Substrat) um 20 % und die AUC von Omeprazol um 36 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

Andere CYP-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von S-Warfarin (ein CYP2C9-Substrat) beobachtet.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Zanubrutinib erhöhte die C_{max} von Digoxin (ein P-gp-Substrat) um 34 % und die AUC von Digoxin um 11 %. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (ein BCRP-Substrat) beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Zanubrutinib deren Konzentrationen erhöhen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Befunden bei Tieren kann BRUKINSA zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Frauen müssen während der Anwendung von BRUKINSA und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von BRUKINSA und bis zu einem Monat nach der Beendigung der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Aus diesem Grund müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, und es wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, bei 300 mg/kg/Tag wurden jedoch morphologische Spermienanomalien und ein erhöhter Postimplantationsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für BRUKINSA. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollen engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Nicht zutreffend.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Die Behandlung mit Zanubrutinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der EPAR Product Information (European Medicine Agency (EMA), 2021) genannt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Wichtig identifiziertes Risiko: Blutungen	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Im Zusammenhang mit der Anwendung von Brukinsa wurden in laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien Blutungen gemeldet. Solche Ereignisse sowie Empfehlungen an die verordnenden Ärzte bezüglich der Anwendung von Brukinsa bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen oder Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion hemmen, behandelt werden, sind in der Fachinformation für Brukinsa beschrieben.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den Risiken gehören fortgeschrittenes Alter, Blutungen in der Vorgeschichte, die Dosis der Chemotherapie, die Baseline Thrombozytenzahl, ein schlechter Leistungs- und/oder Ernährungszustand sowie die gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen, insbesondere Warfarin bei älteren Menschen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung

Wichtig identifiziertes Risiko: Herzrhythmusstörungen, hauptsächlich in Form von Vorhofflimmern und -flattern	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	In abgeschlossenen und laufenden klinischen Studien wurde über Vorhofflimmern berichtet, insbesondere bei Patienten mit einer vorherigen Herzerkrankung und bekannten kardialen Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, vorherigen Vorhofflimmern und gleichzeitige aktive Infektionen). Vorhofflimmern ist in der aktuellen Verschreibungsinformation für Ibrutinib beschrieben.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Vorhofflimmern tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Personen weißer europäischer Abstammung im Vergleich zu Personen anderer Abstammungen ein höheres Risiko für Vorhofflimmern haben. Die Mehrheit der Patienten mit Vorhofflimmern/-flattern hatte bekannte Risikofaktoren wie Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, Bluthochdruck, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen oder gleichzeitige Infektionen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung
Wichtig identifiziertes Risiko: Infektionen (einschließlich einer Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion)	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Aus laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien wurden Fälle von Infektionen (einschließlich ambulant zugezogener Infektionen des Magen-Darm-Trakts, der Atemwege, der Haut und der Weichteile sowie des Urogenitaltrakts, virale Reaktivierungen und opportunistische Infektionen) gemeldet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den Prädiktoren für eine Infektion gehören fortgeschrittenes Alter, zugrundeliegende Immunsuppression, die mit dem primären Krankheitsprozess zusammenhängt, therapiebedingte

	Immunsuppression, fehlende Antibiotikaphylaxe und schlechter Leistungs- und/oder Ernährungszustand.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Kein <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung</p>
Wichtig identifiziertes Risiko: Zweittumore (außer nicht-melanotischem Hautkrebs)	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	<p>Brukinsa war nicht genotoxisch in Studien zur Bewertung von Genmutationen in Bakterien (Ames-Assay), war nicht klastogen in einem In-vivo-Knochenmark-Erythrozyten-Mikronukleustest bei Ratten und war auch nicht klastogen in einem Chromosomenaberrationstest in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters.</p> <p>In Studien mit wiederholter Verabreichung an Ratten über 26 Wochen und in Studien mit wiederholter Verabreichung an Hunde über 39 Wochen wurde keine Bösartigkeit festgestellt. Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.</p> <p>Bei Patienten, die an laufenden oder abgeschlossenen klinischen Studien mit Brukinsa teilgenommen haben, wurde über sekundäre Primärmalignome (außer nicht-melanomem Hautkrebs) berichtet.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Das Risiko, eine zweite Krebserkrankung zu entwickeln, hängt von mehreren Faktoren ab, u. a. von der Art der primären Krebserkrankung, dem Alter bei der Diagnose, dem Geschlecht, der Art der durchgeführten Therapie, der Umweltexposition, der genetischen Veranlagung und den Gesundheitsentscheidungen. Strahlung wird seit langem mit der Entwicklung von Primärkrebs in Verbindung gebracht und birgt bei der Behandlung ein Risiko für die Entwicklung eines zweiten Krebses. Zu den Risikofaktoren, die das Risiko einer zweiten primären Krebserkrankung bei Patienten mit

	<p>hämatologischen Malignomen erhöhen können, gehören Immundysregulation, die immunsuppressive Wirkung von Chemotherapeutika und Strahlentherapie. Bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) gehören zu den Risikofaktoren für ein Zweittumor umweltbedingte und berufsbedingte Expositionen, genetische Risikofaktoren, eine der Krankheit selbst innewohnende Immundysfunktion und Desoxyribonukleinsäureschäden durch frühere Chemotherapie (Bond et al. 2020), die unabhängig von der Brukinsa-Exposition sind. In einer retrospektiven Überprüfung elektronischer Krankenakten des Ohio State University Comprehensive Cancer Center wurde das Risiko für Zweittumore bei einer großen Kohorte von CLL-Patienten, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden (545 mit Ibrutinib behandelte Patienten und mit Acalabrutinib behandelten Patienten) zwischen 2009 und 2017 um das 2,2-fache (95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,7, 2,9) höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet (Bond et al. 2020). Bei der multivariablen Analyse war Rauchen mit einem erhöhten Risiko für ein Zweittumore verbunden (Hazard Ratio 2,8 [95% CI: 1,6, 4,8]), und eine höhere Ausgangs-CD8-Zahl war mit einem geringeren Risiko für ein Zweittumor verbunden (Hazard Ratio 0,9 für einen 2-fachen Anstieg [95% CI: 0,8, 0,9]). Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass CLL-Patienten, die mit BTK-Inhibitoren behandelt werden, weiterhin ein erhöhtes Risiko für Zweittumore aufweisen.</p>
<p>Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominderung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung</p>
<p>Wichtig identifiziertes Risiko: Zweittumore, nicht-melanotischer Hautkrebs</p>	
<p>Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament</p>	<p>Brukinsa war nicht genotoxisch in Studien zur Bewertung von Genmutationen in Bakterien (Ames-Assay), war nicht klastogen in einem In-vivo-Knochenmark-Erythrozyten-Mikronukleus-Assay bei Ratten und war auch nicht klastogen in einem Chromosomenaberrationstest in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Bei In-vivo-Tierstudien wurden an keiner Stelle, auch nicht an der Haut, prä maligne Läsionen</p>

	<p>festgestellt. Brukinsa reicherte sich nicht in der Haut an und wurde nicht mit Melanozyten in Verbindung gebracht. Das Risiko der Phototoxizität war in klinischen Studien gering. In Studien mit wiederholter Verabreichung über 26 Wochen an Ratten und in Studien mit wiederholter Verabreichung an Hunde über 39 Wochen wurde keine Bösartigkeit festgestellt. Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. Das häufigste sekundäre Primärmalignom, über die in den klinischen Studien mit Brukinsa berichtet wurde, war Hautkrebs. Hautkrebs wurde vor allem bei Patienten mit hohem Hautkrebsrisiko beobachtet (weiße, ältere Männer aus Australien, das bekanntermaßen eine hohe Prävalenz von Hautkrebs aufweist). Sekundärer Primär-Hautkrebs wurde weder bei Patienten asiatischer Herkunft noch bei nicht-weißen Patienten beobachtet, was bestätigt, dass Abstammung und geografischer Standort die Hauptfaktoren für die Entstehung von Nicht-Melanom-Hautkrebs sind.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Das individuelle Risiko, an Hautkrebs zu erkranken, hängt sowohl von konstitutionellen als auch von Umweltfaktoren ab. Zu den konstitutionellen Risikofaktoren für Hautkrebs gehören die Familienanamnese, rote Haarfarbe, melanozytäre Nävi und Empfindlichkeit gegenüber Sonneneinstrahlung (Gandini et al. 2005), während die ultraviolette Strahlung der Sonne ein gut etablierter Umweltrisikofaktor ist (Gandini et al. 2005, Armstrong et al. 1997). Sonnenlicht kann auch eine Immunsuppression verursachen (Onajin und Brewer 2012; Brin et al. 2014). Hautkrebs ist die häufigste Krebsart in hellhäutigen Bevölkerungsgruppen auf der ganzen Welt (Breitbart et al. 2006), wobei Hautkrebs in Australien/Neuseeland mit einer altersbereinigten standardisierten Rate von 295,9 in 100.000 am häufigsten auftritt, gefolgt von Nordamerika (113,7) und Westeuropa (52,9). Das Basalzellkarzinom, die häufigste bösartige Erkrankung bei weißen Menschen, macht 80 bis 85 % aller Nicht-Melanom-Hautkrebs tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen, was auf eine stärkere Sonnenexposition (oft berufsbedingt) zurückzuführen ist (Diepgen und Mahler 2002). Albert et al. (1990) beschreiben Inzidenzraten, die bei Kaukasiern 16-mal höher sind als bei Afroamerikanern und 10-mal höher als bei Hispanics.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominderung</u></p>

	Keine <u>Rechtsstatus</u> : ärztliche Verschreibung
Wichtig identifiziertes Risiko: DDI mit CYP3A-Inhibitoren und -induktoren	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Es besteht ein DDI-Potenzial zwischen Brukinsa und anderen Begleitmedikamenten, insbesondere solchen mit starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren. Das DDI-Potenzial von Brukinsa wurde in 2 speziellen klinischen DDI-Studien untersucht: BGB-3111-104 und BGB-3111-108. Darüber hinaus wurde ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) entwickelt, um die Auswirkungen von mäßigen und leichten CYP3A-Inhibitoren und CYP3A-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Brukinsa vorherzusagen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Brukinsa wird hauptsächlich durch CYP3A-Enzyme verstoffwechselt, und eine klinische DDI-Studie sowie PBPK-Simulationen zeigen, dass starke/mittelstarke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren die Exposition von Brukinsa modulieren können. Auf der Grundlage der Ergebnisse der DDI-Studien und des Verständnisses der Expositions-Wirkungs-Beziehungen besteht bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die als mäßige bis starke CYP3A-Inhibitoren oder als mäßige bis starke CYP3A-Induktoren wirken, das Risiko von DDIs.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> : SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> : Keine <u>Rechtsstatus</u> : ärztliche Verschreibung
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> : BGB-3111-113: Eine Studie zur Wechselwirkung von Zanubrutinib mit mittelstarken/starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten mit malignen B-Zell-Lymphomen.

	Einen Überblick über den Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet man in Abschnitt II.C des EPAR.
Wichtig identifiziertes Risiko: Teratogenität	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Studien zur Toxizität für die Embryo-Fötus-Entwicklung wurden sowohl an Ratten als auch an Kaninchen durchgeführt. Bei oraler Verabreichung an trächtige Ratten während der Organogenese wurden bei allen Dosierungen (ohne maternale Toxizität) Missbildungen des Herzens (2- oder 3-Kammer- Herzen mit einer Inzidenz von 0,3 % bis 1,5 %) festgestellt. Die Verabreichung von Brukinsa an trächtige Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese führte bei der höchsten Dosis zu einem Verlust nach der Einpflanzung, doch wurde in dieser Studie keine Teratogenität festgestellt. Die Toxizität für den Embryo-Fötus kann zu einer Schädigung des Embryo-Fötus führen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Sexuell aktive Patientinnen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethoden anwenden, oder solche, von denen bekannt ist, dass sie schwanger sind oder stillen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit SmPC Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung
Fehlende Information: Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung

Fehlende Information: Sicherheit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen/Dialysepatienten	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung SmPC Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung
Fehlende Information: Langzeit-Sicherheit (> 2 Jahre)	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Nicht speziell angesprochen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> ärztliche Verschreibung
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> BGB-3111-LTE1 Eine open-label, multizentrische Langzeit-Extension-Studie von Zanubrutinib (BGB-3111) bei Patienten mit bösartigen B-Zell-Erkrankungen. Einen Überblick über den Post-Authorization Entwicklungsplan findet man in Abschnitt II.C des EPAR.
Quelle: BeiGene (2021)	

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Die deutsche EPAR Product Information (European Medicine Agency (EMA), 2021) und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (BeiGene, 2021).

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. BEIGENE 2021. EU Risk Management Plan Brukinsa (Zanubrutinib). Stand: 13.10.2021.
2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2021. *Brukinsa (Zanubrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: November 2021)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/anx_153453_de.pdf [Accessed 03.12.2021].

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.