

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (Brukinsa[®])

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 3 B

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
rezidivierter und/oder refraktärer chronischer
lymphatischer Leukämie*

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

Stand: 12.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung der CLL nach Binet und Rai	20
Tabelle 3-2: Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen.....	32
Tabelle 3-3: Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Geschlecht.....	32
Tabelle 3-4: 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen ..	33
Tabelle 3-5: 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Geschlecht.....	33
Tabelle 3-6: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei geringer Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028	34
Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei starker Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028	35
Tabelle 3-8: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL für die Jahre 2016 bis 2028	36
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-10: Therapien zur Identifizierung von r/r CLL in der Zielpopulation von Zanubrutinib	41
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Zanubrutinib für das Jahr 2020	42
Tabelle 3-12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib	44
Tabelle 3-13: Ergebnisse zur Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung	46
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	90

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln.....	90
Tabelle 3-25: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten.....	99
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Molekulare Pathogenese der CLL	17
Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen bei Rezidiv und Refraktärität gemäß DGHO- Leitlinie	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under The Curve (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
Bcl-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2)
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Therapie)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CLL-IPI	International Prognostic Index for Patients with CLL (Internationaler Prognose-Index für Patienten mit CLL)
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CMV	Cytomegalievirus
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CYP	Cytochrom P-450
del(11q)	Deletionen im langen Arm des Chromosoms 11
del(13q)	Deletionen im langen Arm des Chromosoms 13
del(17p)	Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 17
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Abkürzung	Bedeutung
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
e.	Einer
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (Liste der in der Europäischen-Union festgelegten Stichtage)
e. V.	Eingetragener Verein
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Germinal Center (Keimzentrum)
GENESIS	Gemeinsames Neues Statistisches Informationssystem
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification (Deutsche Übersetzung)
H.	Herstellung
h	Stunde
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
HBcAk	Hepatitis B-Core-Antikörper (Hepatitis B-Kernprotein-Antikörper)
HBsAg	Hepatitis B-Surface-Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
Herst.	Herstellung
HSC	Hematopoietic Stem Cell (hämatopoetische Stammzelle)

Abkürzung	Bedeutung
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
IGHV-M	IGHV-Mutated (IGHV mutiert)
IGHV-UM	IGHV-Unmutated (IGHV unmutiert)
Inf.	Infusion
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
Inj.	Injektion
Injekt.	Injektion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
iwCLL	International Workshop on CLL
k	Fallzahl
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Konz.	Konzentrat
L	Lösung
l	Liter
LDT	Lymphocyte Doubling Time (Lymphozytenverdopplungszeit)
L.-K.	Lösungskonzentrat
Lösungsm.	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MBL	Monoklonale B-Lymphozytose

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
min	Minute
mmol	Millimol
MW	Morbus Waldenström
n	Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBPK	Physiologisch basierte Pharmakokinetik
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PET-CT	Kombination aus Positronenemissionstomografie und Computertomografie
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKV	Private Krankenversicherung
pL	Clopper-Pearson Interval Lower Limit (Untere Grenze des Konfidenzintervalls)
Plv.	Pulver
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PSUR	Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
pU	Clopper-Pearson Interval UpperLimit (Obere Grenze des Konfidenzintervalls)
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
r/r	Rezidiert/refraktär
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

Abkürzung	Bedeutung
Stk.	Stück
TD	T Cell-Dependent Antigen (T-Zell-abhängiges Antigen)
TEC	Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma
TI	T Cell-Independent Antigen (T-Zell-unabhängiges Antigen)
TP53	Tumorprotein 53
<i>TP53mut</i>	<i>TP53</i> -mutiert
u. a.	Unter anderem
vs.	Versus
z.	Zur
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im vorliegenden Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

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 ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Im Folgenden wird das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit rezidivierter/refraktärer (r/r) CLL dargestellt. Dies entspricht dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Beratungsgespräch vom 15.02.2022, in dem ebenfalls eine Unterteilung des Anwendungsgebiets in die Teilanwendungsgebiete der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL und der Patienten mit r/r CLL erfolgte (1). Zur Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib für Patienten mit r/r CLL wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt:

- Ibrutinib

Ibrutinib ist angezeigt für therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor erhalten haben.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 15.02.2022 (Vorgangsnummer 2021-B-420) stattgefunden. Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA das Anwendungsgebiet der Patienten mit CLL in die Teilanwendungsgebiete der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL und der Patienten mit r/r CLL unterteilt. Für Patienten mit r/r CLL hat der G-BA das Teilanwendungsgebiet zudem in vier Teilpopulationen (1 - 4) unterteilt und folgende zVT bestimmt (2):

Teilpopulation 1 (Patienten mit r/r CLL, die noch keinen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor und/oder B-Zell-Lymphom 2 (B-Cell-Lymphoma-2, Bcl-2)-Inhibitor erhalten haben)

- Ibrutinib

oder

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab

oder

- Chemoimmuntherapie (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) oder Chlorambucil in Kombination Rituximab - jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)

Teilpopulation 2 (Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor)

- Venetoclax + Rituximab

Teilpopulation 3 (Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor)

- Ibrutinib

Teilpopulation 4 (Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor)

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab
 - BR
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
 - Bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care, BSC);

unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Allgemeinzustand, genetischen Risikofaktoren, und Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

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.

Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zur zVT-Setzung in den Teilanwendungsgebieten wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 15.02.2022 (Vorgangsnummer 2021-B-420) entnommen (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-420. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)/kleinzeiligem lymphozytischem Lymphom (SLL) (rezidiert/refraktär). 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Wie bereits in Modul 3 A beschrieben, ist die CLL eine maligne, proliferative Erkrankung des lymphatischen Organsystems, die durch eine progrediente Ausbreitung von reifen, monoklonalen B-Lymphozyten unter anderem im Knochenmark, Blut sowie in den Lymphknoten und weiteren Lymphgeweben gekennzeichnet ist (1, 2). Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) lautet für CLL entsprechend C91.1 (3).

Mit einem Anteil von etwa 38 % der neu diagnostizierten Leukämien in Deutschland, stellt die CLL die häufigste Leukämieform dar, tritt aber mit etwa 5.000 Neuerkrankungen bzw. etwa 1,1 % der inzidenten Krebserkrankungen verhältnismäßig selten auf. Dabei sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen. Auch wenn die CLL bei einer großen Altersspannbreite auftreten kann, ist sie eine Erkrankung der älteren Bevölkerung. So sind etwa 80 % der Betroffenen bei der Erstdiagnose über 60 Jahre alt (Tabelle 3-2) und das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren (4-7).

Bedingt durch das typischerweise fortgeschrittene Alter der Patienten mit CLL weisen diese zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in etwa 89 % der Fälle mindestens eine Begleiterkrankung auf. Dabei nehmen Häufigkeit, Schweregrad und die Bandbreite der Komorbiditäten mit steigendem Alter zu. Neben kardiovaskulären Erkrankungen treten unter anderem häufig rheumatoide Arthritis oder Gelenksbeschwerden, aber auch metabolische Störungen (z. B. Hyperlipidämien oder Diabetes mellitus) und gastrointestinale Erkrankungen auf. Des Weiteren leiden ältere Patienten vermehrt unter eingeschränkter Funktionalität ihrer Organe (8). Die Einteilung der Patienten anhand der Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand spielt neben der Prognose für den Krankheitsverlauf der CLL (Abschnitt Stadieneinteilung und Risikostratifizierung) eine wichtige Rolle für die Therapiewahl (5, 9).

Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen der CLL bleiben bisher weitestgehend ungeklärt. Grundsätzlich werden aber hereditäre bzw. genetische Faktoren und umweltbedingte Einflüsse diskutiert. Studien konnten zeigen, dass bei etwa 5 bis 9 % der Patienten mit CLL in der Familie zuvor bereits eine Leukämie aufgetreten war. Zudem weisen Verwandte ersten Grades von Patienten mit CLL ein 8,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Pestizide und organische Lösungsmittel stehen zwar unter Verdacht die Entstehung der CLL zu begünstigen, die gegenwärtige Daten- und Studienlage erlaubt jedoch keine gesicherten Aussagen (1, 5, 10).

Der Pathogenese einer CLL geht in der Regel eine prämaligne, monoklonale B-Lymphozytose (MBL) voraus. Diese tritt bei > 5 % der über 60-Jährigen auf. Jährlich zeigen etwa 1 % der MBL-Patienten mit Lymphozytose eine Progression zur behandlungsbedürftigen CLL (11). Initial verläuft die MBL zunächst asymptomatisch und schreitet in einem indolenten Krankheitsverlauf in die initial ebenfalls beschwerdelose, aber später symptomatische CLL fort. Bei etwa 5 bis 10 % der Patienten kann die CLL im späteren Krankheitsverlauf zusätzlich durch die sogenannte Richter-Transformation in das aggressive fortschreitende diffus großzellige B-Zell-Lymphom übergehen (12).

Durch die Akkumulation von genetischen Aberrationen und konsekutiv veränderter Genexpression, Dysregulationen in Signalwegen, sowie molekularer Interaktionen der leukämischen Zellen über den B-Zellrezeptor mit Antigenen und Komponenten des zellulären Mikromilieus, erfolgt eine erhöhte Zellproliferation und Hemmung der Apoptose (Abbildung 3-1) (13, 14). Grundlage für die unkontrollierte Zellteilung ist unter anderem eine konstitutive Aktivierung von Signalwegkinasen, wie zum Beispiel der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) oder die erhöhte Expression der Gene des B-Zellrezeptor-Signalwegs (15). Der programmierte Zelltod wird in den malignen B-Lymphozyten durch Herunterregulierung von Tumorsuppressorgenen vor allem die des *Tumorprotein 53 (TP53)*, oder Überexpression von antiapoptotischen Molekülen wie B-Zell-Lymphom 2 (B-Cell Lymphoma-2, Bcl-2) inhibiert (16, 17).

Nach einem Antigenkontakt können B-Lymphozyten in kugelförmigen Kolonien, den sogenannten Lymphfollikeln, eine Keimzentrumsreaktion durchlaufen. In diesem Vorgang erfolgt eine verstärkte Proliferation und Differenzierung der B-Lymphozyten, wobei durch somatische Hypermutationen in den Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Genen eine Adaption der B-Zellrezeptoraffinität für das spezifische Antigen erfolgt. In Abhängigkeit von dieser klonalen Selektion wird die CLL primär in zwei molekulare Subtypen eingeteilt. Einerseits kann die CLL aus naiven B-Lymphozyten entstehen, welche keine Keimzentrumsreaktion durchlaufen haben und unmutierte IGHV-Gene aufweisen. Andererseits kann der Ausgangspunkt der Erkrankung in keimzentrumserfahrenen B-Lymphozyten mit mutierten IGHV liegen (12, 18). Neben dem Ursprung der malignen B-Lymphozyten, dient der IGHV-Status als prognostischer Faktor und bedingt auch die Therapiewahl für die Patienten. So haben Patienten mit unmutierten IGHV-Genen grundsätzlich eine schlechtere Überlebensprognose als Patienten mit mutierten IGHV-Genen (5, 19).

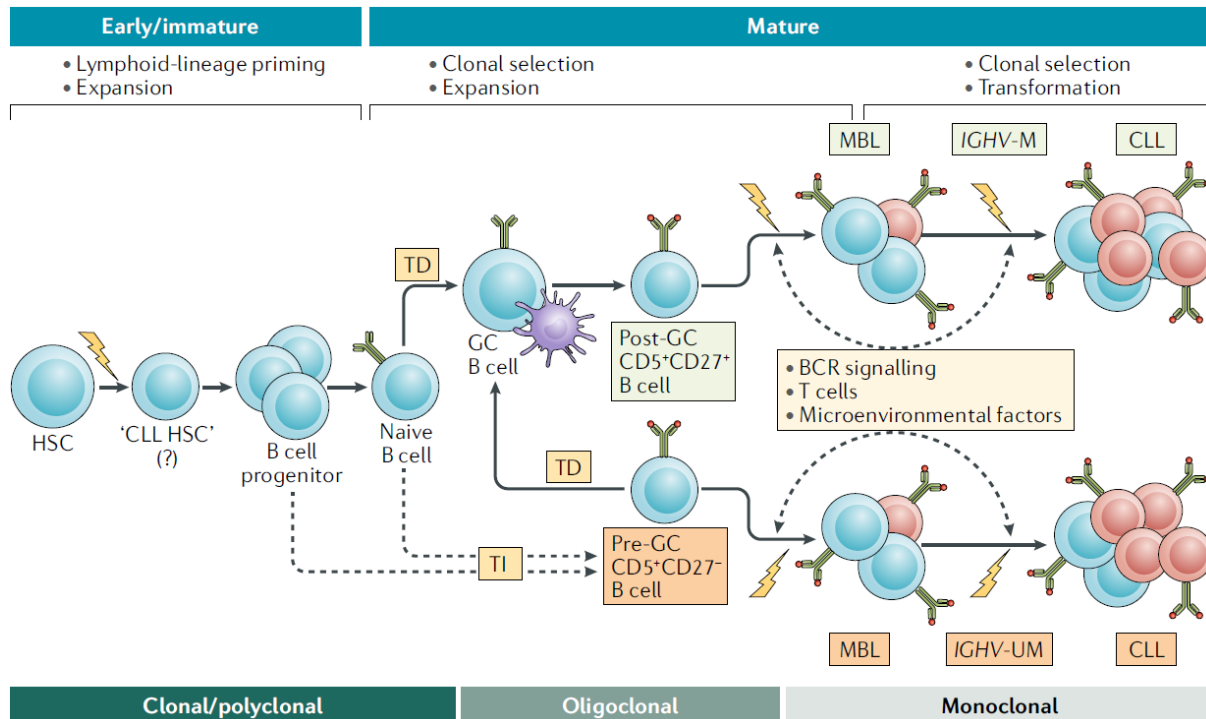


Abbildung 3-1: Molekulare Pathogenese der CLL

Die Grundlage für die Entstehung der CLL besteht u. a. in der Akkumulation von genetischen Aberrationen und konsekutiv veränderter Genexpression, Dysregulationen in Signalwegen, sowie molekularer Interaktionen der leukämischen Zellen über den B-Zellrezeptor mit Antigenen und Komponenten des zellulären Mikromilieus. Aus Vorläuferzellen entstehen zunächst monoklonale B-Lymphozyten und darauffolgend die CLL.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: adaptiert nach (13)

Symptomatik und klinisches Bild

Durch den in der Regel zunächst beschwerdefreien Verlauf der CLL wird die Erkrankung im Frühstadium häufig nur anhand von Routineuntersuchungen des Blutbilds diagnostiziert (5, 20). Die CLL manifestiert sich meistens initial als Blut-Lymphozytose, ist im fortschreitenden Verlauf aber durch ein breites Spektrum an Symptomen und ein heterogenes klinisches Bild charakterisiert. Im frühen Stadium der Erkrankung treten unspezifische Symptome wie tastbare, aber schmerzlose Lymphadenopathien (Lymphknotenschwellung), Abgeschlagenheit oder Müdigkeit auf. Mit Fortschreiten der CLL und in Folge einer zunehmend erhöhten Anzahl maligner B-Lymphozyten, zählen schmerzhafte Spleno- und Hepatomegalien (Vergrößerungen der Milz und Leber), sowie schließlich die typischen B-Symptome (Fieber, starker Nachschweiß, ungewollter Gewichtsverlust) zu den primären Krankheitsmerkmalen. Durch Einwanderung der malignen B-Lymphozyten in das Knochenmark, leiden betroffene Patienten zudem an verschiedenen Zytopenien. Hierzu gehören symptomatische Anämien mit einhergehender Blässe, Fatigue und Kurzatmigkeit, sowie Thrombozytopenie-bedingte Blutungsneigungen oder Leukopenien, infolge derer Immundefekte auftreten und eine erhöhte Infektneigung beobachtet werden kann (2, 21, 22).

Diagnostik

Die Diagnosestellung für eine CLL erfolgt anhand des Blutbildes, aber auch körperliche Untersuchungen bzw. bildgebende Verfahren auf Lymphadenopathien und Organomegalien können auf eine CLL hinweisen und werden als ergänzende Maßnahmen durchgeführt. Mithilfe einer Blutuntersuchung zur morphologischen Charakterisierung und Immunphänotypisierung müssen zunächst andere lymphoproliferative Erkrankungen ausgeschlossen werden. Für die gesicherte Diagnose einer CLL wurden vom International Workshop on CLL (iwCLL) entsprechende Kriterien festgelegt, die global anerkannt und in diversen Leitlinien berücksichtigt werden (5, 9, 19, 23). So müssen $\geq 5.000/\mu\text{l}$ monoklonale B-Lymphozyten im peripheren Blut für einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten vorliegen. Typischerweise sind die leukämischen Zellen im Blutaussstrich kleine, reife Lymphozyten mit einem kleinen Zytoplasmasaum ohne distinkte Nucleoli. Sie können atypisch geformt oder gespalten sein und anteilig bis zu 55 % Prolymphozyten enthalten. Letztere Eigenschaft dient für die Differentialdiagnose zur Abgrenzung von der B-Zell-Prolymphozytenleukämie, bei der die Anzahl der Prolymphozyten regelhaft $\geq 55\%$ beträgt. Werden bei betroffenen Patienten $< 5.000/\mu\text{l}$ B-Lymphozyten im Blut nachgewiesen und zeigen sich gleichzeitig keine Anzeichen von Lymphadenopathien oder Organomegalien, wird die Erkrankung der zuvor erwähnten MBL zugeordnet. Insofern eine Knochenmarksinfiltrat-bedingte Zytopenie vorliegt, erfolgt die Diagnose einer CLL unabhängig von der Anzahl der B-Lymphozyten im Blut oder dem Befall von Lymphknoten (24).

Die Immunphänotypisierung der B-Lymphozyten erfolgt anhand einer durchflusszytometrischen Analyse der Leichtketten und verschiedener Antigene auf der Zelloberfläche, den sogenannten Cluster of Differentiation (CD). Die Leichtkettenrestriktion beweist die typische Monoklonalität der B-Lymphozyten. Zudem koexprimieren die Zellen der CLL das T-Zellantigen CD5 zusammen mit den B-Zellantigenen CD19, CD20 und CD23. Vor allem CD23 dient zur Abgrenzung gegenüber den leukämischen Phasen des Mantelzelllymphoms und des splenischen Marginalzonenlymphoms, bei denen dieses Antigen selten bzw. nicht nachweisbar ist (20, 25).

Nachweis von genetischen Risikofaktoren

Ergänzend zur grundlegenden Diagnostik können molekulargenetische Untersuchungen für die Identifikation von genetischen Aberrationen durchgeführt werden und einen signifikanten Stellenwert für die Therapiewahl und Prognose der CLL einnehmen. Patienten mit einer del(17p) in den malignen B-Lymphozyten weisen eine ausgeprägte Resistenz gegenüber genotoxischen Chemotherapien auf (25). Auf diesem Arm des Chromosoms ist das Gen für den Transkriptionsfaktor und Tumorsuppressor *TP53* lokalisiert. Mutationen des *TP53*-Gens treten regelhaft und mit etwa > 80 bis 90% der Fälle insbesondere bei Patienten mit CLL mit einer monoallelischen del(17p) auf (25-29). Die del(17p)-Anomalie ist zudem häufig mit weiteren genetischen Aberrationen und einem komplexen Karyotyp, das heißt ≥ 3 strukturelle oder nominelle Veränderungen des Chromosoms, verbunden. Hierzu gehören unter anderem die Trisomie des Chromosoms 12, sowie Deletionen im langen Arm des Chromosoms 11 (del(11q)) und Chromosoms 13 (del(13q)) (25, 27, 29). Neben den genannten Risikofaktoren hat auch der Mutationsstatus der bereits erwähnten variablen Segmente der IGHV-Gene (Abschnitt Ätiologie und Pathogenese) für Patienten mit CLL eine hohe Relevanz bei der Wahl der Therapie und Prognose des Erkrankungsverlaufs (Abschnitt Stadieneinteilung und Risikostratifizierung) (5, 9, 25, 29).

Stadieneinteilung und Risikostratifizierung

Für die Einteilung der CLL in unterschiedliche Stadien existieren zwei weltweit anerkannte Klassifikationssysteme, die jeweils drei prognostische Kategorien mit definierten klinischen Merkmalen beschreiben (Tabelle 3-1). Beide Systeme teilen Patienten auf Basis einer körperlichen Untersuchung und Labortests in die Risikokategorien gering, mittel und hoch ein. Das primär in Europa genutzte Binet-System basiert auf der Anzahl der involvierten Lymphknotenregionen, definiert als Vorliegen von vergrößerten, palpierbaren Lymphknoten mit > 1 cm im Durchmesser, oder Organomegalien. Darüber hinaus wird das Auftreten einer etwaigen Anämie oder Thrombozytopenie berücksichtigt. In den USA findet das modifizierte Rai-System Anwendung. Neben der Einbeziehung der Lymphozytenzahl im Blut oder Knochenmark, werden ebenfalls Lymphadenopathien und Organomegalien sowie das Vorkommen einer Anämie oder Thrombozytopenie als klinische Merkmale für die Beurteilung herangezogen (25).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung der CLL nach Binet und Rai

Risiko	Binet		Rai modifiziert	
	Stadium	Kriterien	Stadium	Kriterien
gering	A	<ul style="list-style-type: none"> Hb \geq 10 g/dl Thrombozyten \geq 100 x 10⁹/l < 3 Lymphknotenregionen 	Niedrigrisiko-Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Lymphozytose > 5 x 10⁹/l und/oder Knochenmarksinfiltration (> 30 % lymphoide Zellen)
mittel	B	<ul style="list-style-type: none"> Hb \geq 10 g/dl Thrombozyten \geq 100 x 10⁹/l \geq 3 Lymphknotenregionen 	mittelschwere Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Lymphozytose, Lymphadenopathie und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie
hoch	C	<ul style="list-style-type: none"> Hb < 10 g/dl oder Thrombozyten < 100 x 10⁹/l 	Hochrisiko-Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Hb < 11 g/dl oder Thrombozyten < 100 x 10⁹/l

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (25)

Abgesehen von der Einteilung in Stadien durch die Klassifikationssysteme, erfolgt im Versorgungsalltag die Risikostratifizierung und Erstellung einer Prognose anhand von zusätzlichen Faktoren. Hierzu zählen krankheitsbezogene Aspekte, wie beispielsweise Zytogenetik, Immunschwäche oder Remissionsdauer, aber auch die Patientencharakteristika, (d. h. Allgemeinzustand, Alter, Performance Status oder die Ausprägung von Komorbiditäten). Komorbiditäten können durch die Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS) anhand von 13 bzw. 14 Organsystemen unter anderem nach Schweregrad und Art der jeweiligen Beeinträchtigung beurteilt werden. Aus den gewonnenen Informationen sind Rückschlüsse auf die Risikostratifizierung und Wahl der CLL-Therapie möglich. Für die Therapie von bereits vorbehandelten Patienten mit CLL müssen zudem das Ansprechen und anhaltende Toxizitäten der vorangegangenen Therapie berücksichtigt werden (5, 9, 20, 22).

Darüber hinaus nehmen genetische Aberrationen einen hohen Stellenwert ein und dienen als zentrale prognostische Faktoren. Wie zuvor erwähnt, zählen unter anderem der Mutationsstatus der IGHV-Gene und des *TP53*-Gens, aber auch chromosomale Anomalien dazu. So tragen etwa 80 % aller Patienten mit CLL mindestens eine Anomalie wie del(11q), del(13q), del(17p) oder die Trisomie des Chromosoms 12. Dabei steigt der Anteil von prognostisch ungünstigen Aberrationen in der r/r CLL an. Insbesondere Patienten mit Vorliegen von del(17p)/*TP53*-Mutationen weisen eine ungünstige Prognose für das Ansprechen auf Standard-Chemotherapien mit Purinanaloga oder alkylierenden Substanzen und das Gesamtüberleben auf (19). Bei etwa 30 bis 40 % der (r/r) CLL und bei 50 bis 60 % der Richter-Transformationen ist eine *TP53*-Mutation nachweisbar. Mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von nur etwa drei bis fünf Jahren, liegt diese bei Patienten mit *TP53*-Mutation etwa 70 % unter der, der durchschnittlichen, geschlechts-, alters- und Diagnosejahr-angepassten Bevölkerung. Bei betroffenen Patienten versagt in der Regel die klassische Chemoimmuntherapie (30, 31).

Weiterhin konnten klinische Studien zeigen, dass auch der IGHV-Status einen wichtigen Stellenwert für die Risikostratifizierung einnimmt. Patienten mit unmutierten IGHV-Genen weisen grundsätzlich eine schlechtere Prognose als Patienten mit mutierten IGHV-Genen auf. Sowohl die Zeit bis zur ersten notwendigen CLL-Behandlung als auch das mediane Gesamtüberleben sind bei Patienten mit unmutierten IGHV-Genen signifikant reduziert (5, 19, 30). Darüber hinaus korreliert die Konzentration des Serummarkers β 2-Mikroglobulin mit einer ungünstigen Prognose. Bei Patienten mit erhöhten β 2-Mikroglobulin-Werten wurde im Rahmen klinischer Studien festgestellt, dass sie ein kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben aufwiesen (32).

Um sowohl die klassischen prognostischen Parameter wie das Alter und die Einteilung in Stadien, als auch neuartigere molekulare und genetische Marker (*TP53*-Mutation, IGHV-Status, β 2-Mikroglobulin) zu berücksichtigen, wurde der internationale Prognose-Index für Patienten mit CLL (International Prognostic Index for patients with CLL, CLL-IPI) entwickelt (33). Vergleichbar mit der Stadieneinteilung nach Binet und Rai, erfolgt eine Einstufung der Patienten in prognostische Risikogruppen. Je nach Score kann aber im Gegensatz zur klassischen Stadieneinteilung nicht nur die voraussichtliche Überlebensrate, sondern ebenfalls die etwaige Therapiebedürftigkeit der Patienten mit CLL ermittelt werden. Dies ermöglicht es, bei Patienten mit entsprechend niedrigem Score, eine eventuell zu früh initiierte Therapie mit potenziell schweren Nebenwirkungen zu vermeiden. Insbesondere, da klinische Studien gezeigt haben, dass eine Behandlung bei asymptomatischen Patienten bzw. Patienten im Frühstadium nicht zu einem Überlebensvorteil führt (25).

Zur internationalen Vereinheitlichung ab wann die CLL als „behandlungsbedürftige Erkrankung“ eingestuft werden kann, hat der iwCLL auch von europäischen und deutschen Fachgesellschaften anerkannte Kriterien festgelegt. Eine CLL-Therapie ist demnach indiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Anzeichen für ein fortschreitendes Knochenmarkversagen, das sich in der Entstehung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie manifestiert. Die Grenzwerte von Hämoglobin (Hb) < 10 g/dl oder von Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$ gelten im Allgemeinen als Indikation für eine Behandlung (Binet C). Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass bei einigen Patienten Thrombozytenzahlen von $< 100.000/\mu\text{l}$ über einen langen Zeitraum hinweg stabil bleiben können und diese Situation nicht immer eine therapeutische Intervention erfordert.
2. Massive (d. h. ≥ 6 cm große Ausdehnung unterhalb des linken Rippenbogens) oder progressive oder symptomatische Splenomegalie.
3. Massive (d. h. ≥ 10 cm im längsten Durchmesser) oder progressive oder symptomatische Lymphadenopathie.

4. Progrediente Lymphozytose mit einer Steigerung von $\geq 50\%$ über einen Zeitraum von zwei Monaten oder eine Lymphozytenverdopplungszeit (Lymphocyte Doubling Time, LDT) von < 6 Monaten. Die LDT kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen extrapoliert werden, die in Abständen von zwei Wochen über einen Beobachtungszeitraum von zwei bis drei Monaten ermittelt werden. Bei Patienten mit einer anfänglichen Lymphozytenzahl von $< 30.000/\mu\text{l}$ im Blut kann ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, um die LDT zu bestimmen. Andere Faktoren als CLL, die zur Lymphozytose beitragen (z. B. Infektionen, Steroidverabreichung), sollten ausgeschlossen werden.
5. Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die nur ungenügend auf Kortikoide anspricht.
6. Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z. B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule).
7. Krankheitsbezogene Symptome, die wie folgt definiert sind:
 - a. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten sechs Monaten.
 - b. Erhebliche Fatigue (d. h. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 ; Unfähigkeit der Arbeit oder Alltagsaktivitäten nachzugehen).
 - c. Fieberschübe für ≥ 2 Wochen mit Temperaturen über $38,0\text{ }^\circ\text{C}$ ohne nachweisbare Infektion.
 - d. Nachtschweiß für ≥ 1 Monat ohne nachweisbare Infektion.

Weitere Faktoren, wie Proteinanomalien (z. B. Antikörpermangel) oder signifikant erhöhte Leukozytenzahlen können supportiv für die Therapieentscheidung herangezogen werden, sollten aber nicht als einzige Indikatoren dienen (19).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die in dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet beschriebene Zielpopulation von Zanubrutinib (Brukinsa[®]) schließt erwachsene Patienten mit CLL ein, die gemäß iwCLL-Kriterien erneut behandlungsbedürftig sind und nach mindestens einer vorangegangenen CLL-Therapie ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die vorangegangene Therapie sind (25). Als Rezidiv wird eine progrediente Erkrankung bezeichnet, die nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission, welche mindestens sechs Monate nach Therapieende andauert, auftritt. Die refraktäre Erkrankung wird definiert als Erkrankung, die sich innerhalb von sechs Monaten nach dem Ende der antileukämischen Therapie progredient zeigt oder bei der kein Ansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission erfolgt (23). Gemäß G-BA erfolgt eine Aufteilung der therapiebedürftigen, erwachsenen Patienten mit r/r CLL in vier Teilpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben (Teilpopulation 1)
- Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Teilpopulation 2)
- Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor (Teilpopulation 3)
- Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor (Teilpopulation 4) (34).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Therapie der CLL nach Rezidiv und Refraktärität

Patienten mit CLL, die ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die vorangegangene Therapie sind, steht grundsätzlich eine Auswahl an Wirkstoffkombinationen zur Verfügung. Dabei kommen vor allem neuere Therapieansätze, zu denen Anti-CD20-Antikörper, BTK-, Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- und Bcl-2-Inhibitoren gehören, zum Einsatz. Chemoimmuntherapien spielen zunehmend eine untergeordnete Rolle. Die Auswahl der Therapie für Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie gegen die CLL erhalten haben, hängt neben dem Alter und Komorbiditäten des Patienten insbesondere von klinischen Parametern wie den Wirkstoff(-kombinationen) der Vortherapie, die damit erreichte Remissionsdauer sowie genetischen Risikofaktoren (del(17p)/TP53-Mutation oder komplexer Karyotyp) ab (5, 9, 23). Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) gelten zwei bis drei Jahre Remissionsdauer als entsprechender Referenzzeitraum zur Differenzierung zwischen einem Spät- und Frührezidiv (5). In diesem Referenzzeitraum liegen auch die Angaben der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) mit 24 Monaten Remissionsdauer und der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) mit 36 Monaten zur Differenzierung (9, 23).

Die Prognose für Patienten, die bereits in den ersten zwei bis drei Jahren nach vorangegangener Therapie ein Rezidiv erlitten, auf die derzeitigen Standard-Chemoimmuntherapien refraktär waren oder genetische Risikofaktoren (del(17p), TP53-Mutation) aufwiesen, war vor Einführung der neuartigen Substanzen schlecht. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit lag bei ein bis zwei Jahren, gerechnet ab dem Beginn der Therapie nach Rezidiv und Refraktärität. Mit der Zulassung neuartiger Substanzen (BTK-, PI3K- und Bcl-2-Inhibitoren) konnte die Prognose für vorbehandelte Patienten mit CLL deutlich verbessert werden. Entsprechend empfiehlt die DGHO, dass Patienten mit CLL mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib) oder der Kombination aus Venetoclax und Rituximab behandelt werden sollen (Abbildung 3-2). Idelalisib in Kombination mit Rituximab sollte nur nach Prophylaxe gegen sowie einer regelmäßigen Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer Cytomegalievirus (CMV)-Virämie, eingesetzt werden (5). Infektionen mit einem Schweregrad ≥ 3 treten unter Idelalisib sehr häufig auf und können zu schweren Komplikationen führen (35). Sowohl die DGHO als auch die ESMO empfehlen Idelalisib nachrangig gegenüber den BTK-Inhibitoren und Venetoclax in Kombination mit Rituximab (5, 9, 36).

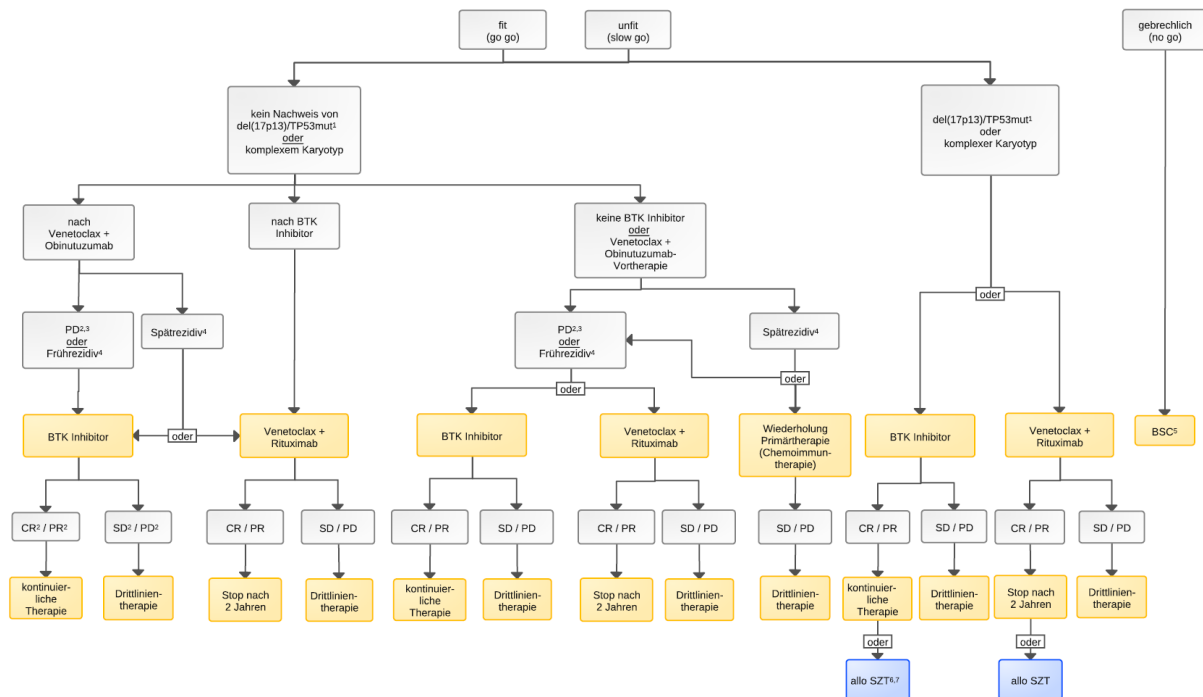


Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen bei Rezidiv und Refraktärität gemäß DGHO-Leitlinie

¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2 Diagnostik der DGHO-Leitlinie

² Progress oder Frührezidiv (innerhalb von 12 – 18 Monaten) sind häufig durch Richter-Transformation bedingt, und sollten mittels PET-CT und Histologie untersucht werden

³ CR;PD, PR; SD: nach den Kriterien des iwCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen

⁴ empfohlen wird eine Orientierung an der mittleren Remissionsdauer

⁵ BSC

⁶ Allo SZT

⁷ nur bei fitten Patienten

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: adaptiert nach (5)

Patienten, die ein Frührezidiv erleiden, sollten unabhängig von genetischen Risikofaktoren keine Wiederholung der Erstlinientherapie erhalten, sodass für Patienten, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor therapiert wurden, als Folgetherapie Venetoclax in Kombination mit Rituximab empfohlen wird. Patienten, die als Folgetherapie eine Kombination aus Venetoclax und Rituximab erhalten, können diese bei Therapieerfolg (PR oder CR) nach zwei Jahren beenden. Patienten, die nach Kombinationstherapie mit Venetoclax ein Frührezidiv zeigten, sollten anschließend von einem BTK-Inhibitor profitieren. BTK-Inhibitoren sollten kontinuierlich verabreicht werden, falls eine komplette Remission oder anhaltendes Ansprechen erfolgt (5, 9).

Vor der Zulassung von Zanubrutinib standen für erwachsene Patienten mit CLL die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib zur Verfügung. Eine erneute Therapie mit einem BTK-Inhibitor wird nach einer bereits erfolgten Therapie mit einem BTK-Inhibitor aufgrund von Therapieresistenzen nicht empfohlen. Dies ist zurückzuführen auf den Selektionsdruck des zuvor eingesetzten Wirkstoffes, der das Überleben resistenter, maligner B-Lymphozyten fördert. Durch den Selektionsvorteil proliferieren Zellklone mit Mutationen bevorzugt und begünstigen die Entstehung von Rezidiven und Refraktärität (37-39).

Patienten mit einem Spätrezidiv sollten mit einer Kombination aus dem Bcl-2-Inhibitor Venetoclax und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab oder als Alternative mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib, Acalabrutinib) behandelt werden. Als nachrangige Therapieoption kann bei gutem Ansprechen auch eine erneute Chemoimmuntherapie (Zytostatika in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper) zum Einsatz kommen. Die Anwendung von Zytostatika ist jedoch häufig mit schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Neutropenien, Durchfall, Erbrechen und Anämien verbunden (5, 40-43). Bei FCR-Vortherapien besteht darüber hinaus die klinische Herausforderung, dass Patienten mit einer FCR-Vortherapie häufig keine ausreichende Knochenmarksreserve mehr aufweisen, um erneut den vollen Behandlungszyklus (sechs Zyklen) zu tolerieren (44). Patienten, die eine Vortherapie mit FCR erhalten haben, besitzen zudem ein höheres Risiko sekundäre Neoplasien zu entwickeln (45, 46). Eine Chemoimmuntherapie wird ausschließlich für Patienten empfohlen, für die keine Therapieoption mit einer neuartigen Substanz (BTK-, PI3K- und Bcl-2-Inhibitoren) verfügbar ist und die keine del(17p) oder TP53-Mutation aufweisen. Vor dem Beginn einer nächsten Therapielinie sollte daher molekular- und zytogenetisch erfasst werden, ob del(17p) und/oder eine TP53-Mutation im Krankheitsverlauf neu aufgetreten sind. Eine Wiederholung der Kombinationstherapie aus BR (Bendamustin und Rituximab) sollte nur nach dreijähriger Remissionsdauer erfolgen und wurde aus dem Versorgungsalltag nahezu verdrängt (9, 36). Dies gilt auch für die allogene Stammzelltransplantation (allo SZT), die lediglich für Hochrisikopatienten mit genetischen Risikofaktoren angezeigt ist und nur noch einen geringen Stellenwert in der Therapiesequenz der CLL besitzt (5).

Die Behandlung der Patienten nach Zweitlinientherapie orientiert sich ebenfalls hauptsächlich am Erfolg der Vortherapie(n). Erfolgt kein Ansprechen oder tritt ein Rezidiv auf, ist eine Drittlinientherapie angezeigt (5). Für gebrechliche Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand empfiehlt die DGHO eine BSC, die sich individuell an den Bedürfnissen des Patienten orientiert (5).

Die regelhafte Implementation von BTK- und Bcl-2-Inhibitoren in die verschiedenen Leitlinien verdeutlicht die Bedeutung dieser Substanzen für ein breites Patientenkollektiv und zeigt, dass sich diese im Versorgungsalltag bereits durchgesetzt haben.

Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit CLL nach Rezidiv und Refraktärität

Patienten, die ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die vorangegangene Therapie sind, bedürfen eines neuen wirksamen Therapieansatzes, um eine möglichst langanhaltende und tiefe Remission zu erzielen. Die Therapieentscheidung erfolgt patientenindividuell anhand verschiedener Faktoren wie dem Allgemeinzustand, genetischen Risikofaktoren sowie Alter des Patienten und Resistenzen gegen bereits eingesetzte Wirkstoffe. Ein Großteil der Patienten mit CLL ist bei Erstdiagnose bereits 65 Jahre und älter. Die Therapie nach Rezidiv und Refraktärität erfolgt entsprechend in einem Patientenkollektiv höheren Alters, das eine Vielzahl an Komorbiditäten aufweist. Patienten, die bereits mindestens eine Therapie gegen die CLL erhalten haben, besitzen zudem teilweise Resistenzen gegen bereits eingesetzte Wirkstoffe oder leiden an Nebenwirkungen der Vortherapien. Aus diesem Grund sollte die Folgetherapie für den Patienten zudem gut verträglich sein und die Symptome der CLL lindern, um eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewährleisten.

Gemäß Empfehlungen der DGHO erhält der Großteil der bereits vorbehandelten Patienten mit CLL BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Ibrutinib) oder Venetoclax in Kombination mit Rituximab (5). Acalabrutinib und Ibrutinib inhibieren die BTK, ein Signalmolekül des B-Zellrezeptor-Signalweges, und wirken auf diese Weise antiproliferativ (47, 48). Der BTK-Inhibitor Ibrutinib besitzt jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen, zu denen kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und Infektionen gehören. Zudem können schwere Blutungsereignisse, manche mit tödlichem Ausgang, einschließlich gastrointestinaler Blutungen, intrakranieller Hämorrhagie und Hämaturie auftreten. Vorhofflimmern und Vorhofflattern als unerwünschte Nebenwirkungen sind insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und akuten Infektionen in der Anamnese zu beobachten (47). Aufgrund des hohen Alters des vorliegenden Patientenkollektivs besitzt eine Vielzahl an Patienten Komorbiditäten, zu denen insbesondere Herzinsuffizienzen und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren gehören. Für diese Patienten kann der Einsatz von Ibrutinib mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sein (47, 49-52). Zwar können Medikamente zur Kontrolle der kardialen Arrhythmien verabreicht werden, jedoch mit dem Risiko, weitere Nebenwirkungen (z. B. Blutungsneigung) zu verursachen (53). Viele Patienten brechen eine Therapie mit Ibrutinib insbesondere aufgrund von Nebenwirkungen ab. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Patienten mit CLL brachen 41 % der Patienten die Therapie mit Ibrutinib ab. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch betrug 7 Monate (54). Ähnliche Abbruchraten zeigten auch andere retrospektive Studien aus der Versorgung (55, 56).

Erst kürzlich veröffentlichte das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Dosisanpassungen, aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse unter Ibrutinib. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und schwere Arrhythmien, ein Herzversagen sowie plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse, insbesondere für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und kardialen Komorbiditäten. Die Therapie mit Ibrutinib sollte bei neu auftretender oder sich verschlimmernder Herzinsuffizienz mit Grad ≥ 2 oder Herzrhythmusstörungen mit Grad ≥ 3 nicht mehr verabreicht werden. Die Behandlung kann nachfolgend gemäß den Empfehlungen zur Dosisanpassung wieder aufgenommen werden. Insgesamt sollte für Patienten mit kardialen Risikofaktoren eine Alternativtherapie vor Behandlungsbeginn in Erwägung gezogen werden (47, 57). Das Patientenkollektiv der CLL weist aufgrund des fortgeschrittenen Alters oft bereits bei Initiierung der Erstlinientherapie eine hohe Anzahl kardialer Komorbiditäten auf (58, 59).

Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufes sollten kontinuierlich verabreichte BTK-Inhibitoren, die teilweise über Jahre hinweg verabreicht werden, für den Patienten gut verträglich sein. Acalabrutinib als BTK-Inhibitor der zweiten Generation zeigt ein verbessertes Sicherheitsprofil. Doch auch unter Acalabrutinib können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, zu denen unter anderem Pneumonien, sekundäre Primärtumore und Thrombozytopenien gehören. Darüber hinaus leiden Patienten sehr häufig unter Kopfschmerzen (48).

Venetoclax inhibiert Bcl-2 und wirkt auf diese Weise apoptotisch. Venetoclax wird in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Zu den Nebenwirkungen von besonderem klinischen Interesse gehören febrile Neutropenien, eine eingeschränkte Nierenfunktion, Pneumonien und ein fatales Tumorlysesyndrom auftreten (5, 60). Dabei werden durch die rasche Zerstörung der Tumorzellen große Mengen von intrazellulären Metaboliten in den Blutkreislauf freigesetzt, die zu einer Stoffwechselentgleisung führen können (61). Das Tumorlysesyndrom tritt insbesondere bei Patienten mit CLL mit hoher Tumorlast auf und kann zum Tode führen. Aus diesem Grund müssen Patienten mit hoher Tumorlast engmaschig überwacht und gegebenenfalls stationär aufgenommen werden (60). Der Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab kann ebenfalls mit Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl verbunden sein. Darüber hinaus kann das Zytokin-Release-Syndrom auftreten, was zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen kann (5). Zudem erfolgt die Gabe von Rituximab intravenös, sodass die Kombinationstherapie für den Patienten mit häufigen Arztbesuchen und erhöhter Belastung durch die intravenöse Applikationsform verbunden ist. Insbesondere für ältere Patienten, die weniger mobil sind, stellt der häufige Weg zum niedergelassenen Arzt oder in die Klinik eine zusätzliche Belastung dar und ist mit sowohl zeitlichem als auch kostenbedingtem Aufwand verbunden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz Verfügbarkeit der neuartigen Substanzen ein therapeutischer Bedarf für Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und erneut therapiebedürftig werden, besteht. Insbesondere für das ältere Patientenkollektiv mit einer Vielzahl an Komorbiditäten fehlt es an gut verträglichen und wirksamen Therapien, die den Patienten nicht zusätzlich belasten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zanubrutinib

Zanubrutinib ist ein oraler BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der sich durch eine hohe Selektivität und Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit auszeichnet. Die Einnahme des Wirkstoffes kann einmal bzw. zweimal täglich in Hartkapselform erfolgen. Zanubrutinib besitzt eine gute orale Bioverfügbarkeit und verfügt mit zwei bis vier Stunden über eine im Vergleich zu den derzeit beiden bei der CLL zugelassenen BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib lange Halbwertszeit (HWZ), sodass eine anhaltend hohe therapeutische Wirkstoffkonzentration im Plasma und den peripheren Zielorganen erreicht wird. Die irreversible Inhibition der BTK durch Zanubrutinib ist hochspezifisch, sodass die Signalweiterleitung des unkontrolliert aktivierten B-Zellrezeptors in malignen B-Lymphozyten in hohem Maße gehemmt wird (62, 63). Auf diese Weise erzielt Zanubrutinib eine hohe Wirksamkeit.

Zanubrutinib zeichnet sich zudem durch eine geringe Affinität zu strukturähnlichen Kinasen wie beispielsweise Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma (TEC)- oder epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Kinasen aus, wodurch sich die Off-Target-Effekte auf das Immunsystem reduzieren (64). Aufgrund von Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapie, die den Patienten dauerhaft belasten und zunehmendem Alter der Patienten steigt die Anzahl der Komorbiditäten bei Patienten mit CLL. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer gut verträglichen Therapieoption. Therapieassoziierte Toxizitäten wie kardiale Arrhythmien (u. a. Vorhofflimmern, Vorhofflattern) und Blutungen, die beispielsweise unter Ibrutinib beobachtet werden, belasten den Patienten und können einen Therapieabbruch bedingen (50-52, 65, 66).

Im direkten Vergleich zu Ibrutinib weist Zanubrutinib eine verbesserte BTK-Selektivität, weniger Off-Target-Effekte als Ibrutinib und keine Dosis limitierenden Toxizitäten auf. Darüber hinaus werden gegenüber Ibrutinib weniger kardiale Arrhythmien beobachtet. Insbesondere das erhöhte Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse, zu denen schwerwiegende und schwere Arrhythmien, das Herzversagen sowie plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse gehören, wird unter Zanubrutinib nicht beobachtet (47, 57). Weiterhin zeigt Zanubrutinib eine höhere Bioverfügbarkeit als Ibrutinib und eine verlängerte HWZ als Acalabrutinib (4 h vs. 1 h) (63, 67). Dies resultiert in einer anhaltend hohen therapeutischen Konzentrationen von Zanubrutinib im Plasma und den peripheren Zielorganen mit nahezu vollständiger BTK-Hemmung in Lymphknotenbiopsien (63). Auf diese Weise erzielt Zanubrutinib hohe Ansprechraten und kann ein dauerhaftes Ansprechen gewährleisten.

Die bessere Verträglichkeit gegenüber Ibrutinib und hohe Wirksamkeit von Zanubrutinib wurde bereits in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) berücksichtigt. Die Leitlinie empfiehlt Zanubrutinib für ein breites Patientenkollektiv unabhängig von del(17p) oder *TP53*-Mutationen und der Therapielinie. Zanubrutinib ist einer Therapie mit Ibrutinib oder Chemoimmuntherapien gemäß NCCN vorzuziehen (68).

Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Möglichkeit auf eine gut verträgliche, anhaltend wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission. Insbesondere Patienten, die aufgrund eines Frührezidivs, des fortgeschrittenen Alters, Komorbiditäten oder genetischen Risikofaktoren lediglich eine begrenzte Auswahl an Therapien zur Verfügung steht, können von einer Therapie mit Zanubrutinib profitieren.

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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) führt Informationen von Landeskrebsregistern zusammen und schätzt bzw. analysiert auf Basis dieser Daten zum Beispiel die Zahl der jährlich inzidenten Krebserkrankungen in Deutschland sowie auch Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten. Zusammen mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. wurden in der aktuellen Publikation zu „Krebs in Deutschland“ unter anderem Daten zur Häufigkeit von onkologischen Erkrankungen veröffentlicht. Demnach wurde im Jahr 2018 bei 12.170 Personen eine Leukämie diagnostiziert, wovon mit je etwa 34 % bei Patientinnen und 38 % bei Patienten die CLL die häufigste Form darstellte. Das relative 5-Jahresüberleben war mit 85 % (Frauen) bzw. 84 % (Männer) deutlich höher als bei der akuten myeloischen bzw. akuten lymphatischen Leukämie. Detaillierte Informationen zur genauen Prävalenz oder Inzidenz der CLL, vor allem hinsichtlich Angaben zu Altersgruppen oder der Geschlechterverteilung stehen in dieser Publikation nicht zur Verfügung (6). Über die öffentlich zugängliche Datenbank auf der Homepage des ZfKD können grundsätzlich Angaben zu Altersgruppen und Geschlecht abgefragt werden, allerdings stehen für die Leukämien (ICD-10 C91 - C95) nur Daten für die übergeordnete Gruppe der lymphatischen Leukämien (ICD-10 C91) zur Verfügung. Informationen zu Patienten mit CLL (ICD-10 C91.1) können nicht abgerufen werden.

Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Acalabrutinib bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wurden im Rahmen einer individuellen Anfrage spezifische Daten zur Inzidenz und Prävalenz der CLL vom RKI zur Verfügung gestellt. Bedingt durch die teilweise verzögerte Meldung inzidenter Fälle, wurde die Anzahl inzidenter bzw. prävalenter Patienten für das Analysejahr 2016 auf Grundlage der gemeldeten Daten geschätzt und ist entsprechend mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Die dargestellten Daten wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aufgeführt (7, 69).

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis des Nutzenbewertungsverfahrens von Acalabrutinib, sowie auf Abfragen von Online-Datenbanken und Publikationen des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Eigene Berechnungen wurden in Microsoft Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt und entsprechend kaufmännisch auf die dargestellten Werte gerundet.

Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Für die Bestimmung der Inzidenz wurden vom RKI die Anteile der übermittelten CLL-Fälle an allen übermittelten Fällen lymphatischer Leukämie berechnet. Der daraus resultierende Anteil wurde anschließend mit der geschätzten Anzahl an Patienten mit lymphatischer Leukämie unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-2 dargestellten Altersgruppen multipliziert.

Tabelle 3-2: Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren	0 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	≥ 80	Gesamt
Inzidenz C91.1	3	4	25	162	632	1.128	1.691	1.449	5.094
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)									

Für das Jahr 2016 gibt das RKI 5.094 inzidente Patienten mit CLL an, von denen größtenteils Personen im Alter von ≥ 60 Jahren betroffen sind (83,78 %). Hinsichtlich der Altersverteilung können vergleichbare Daten auch der aktuellen Publikation des DESTATIS zu den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2019 entnommen werden. Bei der Statistik handelt es sich um jährliche Fallzahlen von Patienten, die im jeweiligen Berichtsjahr aus der vollstationären Behandlung eines Krankenhauses entlassen wurden, und ist unter anderem nach Altersgruppen, Geschlecht und Pflgetage aufgeschlüsselt. Demnach waren 85,68 % der Patienten ≥ 60 Jahre alt (70, 71). Da Patienten theoretisch mehrfach in einem Jahr in ein Krankenhaus aufgenommen bzw. entlassen werden können, ist diese Statistik mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Diese ausgeprägte Mehrheit der Patienten ≥ 60 Jahre spiegelt sich auch im medianen Erkrankungsalter wider, welches je nach Quellenangabe für Deutschland mit zwischen 70 und 75 Jahren angegeben wird (4, 5).

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

Geschlecht	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
Inzidenz C91.1	2.084 (40,91)	3.010 (59,09)	5.094
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)			

Die Daten des RKI zeigen, dass hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede männliche Patienten mit CLL (59,09 %) häufiger betroffen sind als weibliche Patientinnen mit CLL (40,91 %). Ein vergleichbares Bild zeigt sich in den Diagnosedaten des DESTATIS. Im Jahr 2019 betrug der prozentuale Anteil an vollstationären männlichen Patienten mit CLL 63,46 % bzw. 36,54 % an weiblichen Patientinnen mit CLL (70, 71).

5-Jahresprävalenz der Erkrankung in Deutschland

Für die Berechnung der 5-Jahresprävalenz wurden vom RKI die Anteile der übermittelten CLL-Fälle an allen übermittelten Fällen von Leukämien bestimmt und anschließend mit den geschätzten Prävalenzen für Leukämien unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-4 aufgeführten Altersgruppen multipliziert.

Tabelle 3-4: 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75	Gesamt
5-Jahresprävalenz C91.1	322	1.733	4.224	7.194	10.610	24.083
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)						

Die 5-Jahresprävalenz wurde vom RKI zum Stichtag 31.12.2016 auf 24.083 Patienten mit CLL geschätzt (Tabelle 3-4).

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

Geschlecht	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
5-Jahresprävalenz C91.1	9.960 (41,36)	14.123 (58,64)	24.083
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (7)			

Die geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz zeigt, dass betroffene Patienten mit CLL überwiegend männlich (58,64 %) sind (Tabelle 3-5).

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

Die Daten des ZfKD und DESTATIS zeigen, dass primär Menschen im fortgeschrittenen Alter (≥ 60 Jahre) an einer CLL erkranken. Mit einem Anteil von über 80 % stellen sie den Großteil der gegenwärtigen und zukünftigen Patientenpopulation dar. Um den demografischen Wandel in Deutschland zu berücksichtigen, wurde die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL innerhalb der nächsten fünf Jahre unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung dieser Patientenpopulation hergeleitet.

Das DESTATIS stellt anhand der Online-Datenbank des Gemeinsamen Neuen Statistischen Informationssystems (GENESIS) unter anderem Informationen zur prognostischen Bevölkerungsentwicklung für Deutschland bis zum Jahr 2060 zur Verfügung. Es können Daten zu Alter (< 1 bis > 100 Jahre), Geschlecht und verschiedene Modelle für die Bevölkerungsvorausrechnungen abgefragt werden. Zur Berücksichtigung des demografischen Wandels wurden Modelle mit einer geringen Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-08) und einer starken Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-09) ausgewählt.

Anhand dieser Daten erfolgte anschließend die Berechnung des prozentualen Anteils von Personen ≥ 60 Jahre an der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2019 bis 2028. Im nächsten Schritt wurde für diesen Zeitraum mittels linearer Regression die jährliche prozentuale Steigerung von Personen ≥ 60 Jahre ermittelt. Durch die Anwendung der unterschiedlichen Modelle zur Steigerung der Lebenserwartung, sollen Unsicherheiten in der Prognose adressiert werden. Im Folgenden wird die BEV-VARIANTE-08 (geringe Steigerung der Lebenserwartung) für die Herleitung der unteren Spanne und die BEV-VARIANTE-09 (starke Steigerung der Lebenserwartung) für die Herleitung der oberen Spanne herangezogen (70, 72).

Tabelle 3-6: Bevölkerungsvorausrechnungen in Deutschland bei geringer Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028

BEV-VARIANTE-08 Geringe Steigung der Lebenserwartung (G2L1W2)					
Bevölkerung	insgesamt	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	Anteil ≥ 60 Jahre	jährliche Steigerung^a
31.12.2019	83.201.000	59.462.000	23.739.000	28,53 %	0,47 %
31.12.2020	83.356.000	59.242.000	24.110.000	28,92 %	
31.12.2021	83.476.000	58.962.000	24.513.000	29,37 %	
31.12.2022	83.559.000	58.639.000	24.917.000	29,82 %	
31.12.2023	83.605.000	58.247.000	25.355.000	30,33 %	
31.12.2024	83.612.000	57.817.000	25.793.000	30,85 %	
31.12.2025	83.582.000	57.387.000	26.195.000	31,34 %	
31.12.2026	83.514.000	56.929.000	26.579.000	31,83 %	
31.12.2027	83.431.000	56.510.000	26.923.000	32,27 %	
31.12.2028	83.334.000	56.107.000	27.227.000	32,67 %	
<p>a: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahre an der Gesamtbevölkerung wurde mithilfe linearer Regression berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (70, 72)</p>					

Unter Einbeziehung einer geringen Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-08) und Anwendung linearer Regression für die Jahre 2019 bis 2028 ergibt sich eine jährliche Steigerung des Anteils an Menschen ≥ 60 Jahre von 0,47 % (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei starker Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028

BEV-VARIANTE-09 Starke Steigung der Lebenserwartung (G2L3W2)					
Bevölkerung	insgesamt	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	Anteil ≥ 60 Jahre	jährliche Steigerung^a
31.12.2019	83.206.000	59.463.000	23.742.000	28,53 %	0,50 %
31.12.2020	83.373.000	59.243.000	24.130.000	28,94 %	
31.12.2021	83.513.000	58.968.000	24.547.000	29,39 %	
31.12.2022	83.623.000	58.643.000	24.977.000	29,87 %	
31.12.2023	83.702.000	58.253.000	25.449.000	30,40 %	
31.12.2024	83.750.000	57.834.000	25.917.000	30,95 %	
31.12.2025	83.764.000	57.401.000	26.357.000	31,47 %	
31.12.2026	83.746.000	56.951.000	26.792.000	31,99 %	
31.12.2027	83.717.000	56.529.000	27.188.000	32,48 %	
31.12.2028	83.678.000	56.132.000	27.540.000	32,91 %	
<p>a: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahre an der Gesamtbevölkerung wurde mithilfe linearer Regression berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (70, 72)</p>					

Unter Berücksichtigung einer starken Steigerung der Lebenserwartung (BEV-VARIANTE-09) und Anwendung linearer Regression für die Jahre 2019 bis 2028 ergibt sich eine jährliche Steigerung des Anteils an Menschen ≥ 60 Jahre von 0,50 % (Tabelle 3-7).

Die untere und obere Spanne zur Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL wurden anschließend mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Zielgröße} = \text{Zielgröße des Vorjahres} * (1 + \text{jährliche Steigerung} \geq 60 \text{ Jahre in } \%)$$

Dabei entspricht der Wert der Zielgröße je nach Berechnungsgrundlage entweder der Inzidenz oder 5-Jahresprävalenz für den jeweiligen Zeitraum.

Tabelle 3-8: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL für die Jahre 2016 bis 2028

Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz
2016	5.094 ^a	24.083 ^a
2017	5.118 - 5.119	24.197 - 24.203
2018	5.142 - 5.145	24.311 - 24.324
2019	5.167 - 5.171	24.426 - 24.446
2020	5.191 - 5.197	24.542 - 24.568
2021	5.216 - 5.223	24.658 - 24.691
2022	5.240 - 5.249	24.775 - 24.814
2023	5.265 - 5.275	24.892 - 24.938
2024	5.290 - 5.301	25.010 - 25.063
2025	5.315 - 5.328	25.128 - 25.188
2026	5.340 - 5.354	25.247 - 25.314
2027	5.365 - 5.381	25.366 - 25.441
2028	5.391 - 5.408	25.386 - 25.468

a: Anzahl an Patienten gemäß bereitgestellten Daten des ZfKD aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Acalabrutinib.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: (7, 70)

Für das Jahr 2023 werden 5.265 bis 5.275 inzidente CLL-Erkrankungen angenommen. Innerhalb der kommenden fünf Jahre ist mit einem leichten Anstieg auf 5.391 bis 5.408 Neuerkrankungen zu rechnen.

Die 5-Jahresprävalenz ergibt für das Jahr 2023 etwa 24.892 bis 24.938 Patienten mit CLL. Bis 2028 ist mit etwa 25.386 bis 25.468 prävalenten Patienten mit CLL ein leichter Anstieg zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Patienten mit r/r CLL	Gemäß Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL	12.064 [10.952; 13.258]	10.630 [9.650; 11.683]
	Teilpopulation 1: Patienten mit r/r CLL die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben	2.799 [2.277; 3.404]	2.466 [2.007; 3.000]
	Teilpopulation 2: Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	6.018 [5.240; 6.878]	5.303 [4.618; 6.061]
	Teilpopulation 3: Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor	2.043 [1.602; 2.569]	1.801 [1.411; 2.264]
	Teilpopulation 4: Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor	1.204 [871; 1.621]	1.061 [768; 1.429]
<p>a: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (73, 74)</p>			

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

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib für das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL wurde eine retrospektive Krankenkassen-Datenanalyse durchgeführt (73, 74). Für die retrospektive Analyse der deutschen Krankenversicherungsdaten wurden die Abrechnungsdaten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) verwendet.

Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Routinedaten von etwa 60 verschiedenen Krankenversicherungen (die mehr als die Hälfte aller Krankenversicherungen in Deutschland abdecken). Für wissenschaftliche Forschungsprojekte wurde eine bereinigte Analysetichprobe der InGef-Forschungsdatenbank erstellt, die ca. vier Millionen Versicherte umfasst und die deutsche Bevölkerung nach Alter und Geschlecht repräsentiert (Alters- und Geschlechtsstruktur nach dem DESTATIS (75)). Diese Stichprobe repräsentiert 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten im Jahr 2020 (75, 76).

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält Informationen über alle verschiedenen Sektoren des Gesundheitswesens, wie den stationären, den ambulanten und den Apothekensektor, und liefert detaillierte Informationen über den Ressourcenverbrauch und die Kosten der erbrachten Gesundheitsleistungen. Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst unter anderem folgende Daten:

- demografische Daten der Patienten
- ambulante Versorgung
- stationäre Versorgung
- Arzneimittelanprüche
- Heilmittel, Geräte und Hilfsmittel
- Arbeitsunfähigkeits- und Krankengeldleistungen

Für die retrospektive Krankenkassen-Datenanalyse wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 01. Januar 2013 bis 31. Dezember 2020 verwendet. Die epidemiologischen Ergebnisse für die Zielpopulation wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die auf die GKV-Bevölkerung im Jahr 2020 hochgerechnet.

Die spezifischen Ziele dieser Studie waren:

- Schätzung der Zielpopulation von Zanubrutinib für das letzte verfügbare Jahr (2020)
- Beschreibung der identifizierten Patienten in Bezug auf demografische Merkmale (Alter und Geschlecht) für das Jahr 2020
- Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche GKV-Bevölkerung und die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Im Folgenden erfolgt nun die Beschreibung des Studiendesigns der retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse sowie die Beschreibung und Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der Patienten mit r/r CLL. Hiernach werden die hochgerechneten Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Bevölkerung im Jahr 2020 präsentiert.

Beschreibung des Studiendesigns der retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse

Standorte und Regionen

Die retrospektive Studie wird anhand von Krankenversicherungsdaten der deutschen GKV durchgeführt.

Studienzeitraum

Für diese Analyse werden die Daten vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2020 verwendet. Ziel der Studie ist die Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib für das letzte verfügbare Jahr 2020 in der Datenbank (01. Januar bis 31. Dezember 2020). Die Beschreibung von Alter, Geschlecht sowie die Hochrechnung auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung wird ebenfalls für das Jahr 2020 durchgeführt.

Studienpopulation

Gemäß Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL beinhaltet die Zielpopulation von Zanubrutinib die folgenden Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben
- Teilpopulation 2:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (kein Bcl-2-Inhibitor)
- Teilpopulation 3:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor (kein BTK-Inhibitor)
- Teilpopulation 4:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor

Studienergebnisse

Für die Patienten der Zielpopulation von Zanubrutinib werden die Alters- und Geschlechtsverteilungen bewertet. Die Ergebnisse der Auswahl der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib werden auf die deutsche Gesamt- und die GKV-Bevölkerung hochgerechnet.

Beschreibung und Ermittlung der Zielpopulation

Auswahlschritte für die Zielpopulation von Zanubrutinib

Die Zielpopulation von Zanubrutinib wurde für das aktuellste verfügbare Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank (Jahr 2020) geschätzt. Zur Ermittlung der Zielpopulation im Jahr 2020 wurden die folgenden Auswahlschritte durchgeführt (73, 74):

Auswahlschritt 1

Alle Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar sind, werden identifiziert. Patienten durften im Jahr 2020 versterben, um dennoch in die Zielpopulation aufgenommen zu werden.

Auswahlschritt 2

Es werden alle geeigneten Patienten aus Auswahlschritt 1, die am 31. Dezember 2020 mindestens 18 Jahre alt sind, ausgewählt. Das Alter der Patienten wird mittels der folgenden Formel bestimmt:

$$2020 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter am 31. Dezember 2020}$$

Auswahlschritt 3

Es werden alle Patienten aus Auswahlschritt 2 mit mindestens einem ICD-10-GM Diagnosecode für CLL (C91.1 CLL) im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose) zwischen dem 01. Januar 2020 und 31. Dezember 2020 identifiziert.

Auswahlschritt 4

Es werden alle Patienten aus Auswahlschritt 3 mit mindestens einer Verschreibung einer vordefinierten Therapie (siehe Tabelle 3-10) für die CLL im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2020 identifiziert. Um sicherzustellen, dass der jeweilige Wirkstoff zur Behandlung der CLL verschrieben wurde, musste die Verschreibung im selben Quartal erfolgen wie die stationäre (Haupt- oder Neben-) Diagnose oder die ambulante (verifizierte) Diagnose von CLL (ICD-10-GM Code C91.1).

Tabelle 3-10: Therapien zur Identifizierung von r/r CLL in der Zielpopulation von Zanubrutinib

Wirkstoff/Beschreibung	ATC-Code	OPS-Code
BTK-Inhibitoren		
Acalabrutinib	L01XE51	6-00d.1
Ibrutinib	L01XE27	6-007.e
Bcl-2-Inhibitoren		
Venetoclax	L01XX52	6-00a.k
Chemotherapie		
Bendamustin	L01AA09	8-542, 8-543, 8-544
Chlorambucil	L01AA02	8-542, 8-543, 8-544
Cyclophosphamid	L01AA01	8-542, 8-543, 8-544
Fludarabin	L01BB05	8-542, 8-543, 8-544
Anti-CD20 monoklonale Antikörper		
Obinutuzumab	L01XC15	6-007.j
Rituximab	L01XC02	6-001.h, 6-001.j
Ofatumumab	L01XC10	6-006.4
PI3K-Inhibitoren		
Idelalisib	L01XX4	6-007.f
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (73, 74)		

Auswahlschritt 5

Es werden alle Patienten aus Auswahlschritt 4 identifiziert, die einen Wechsel zwischen den vordefinierten Therapien (siehe Tabelle 3-10) im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2020 aufwiesen., um sicherzustellen, dass sich die Patienten mindestens in der zweiten Therapielinie befinden. Ein Behandlungswechsel wird als Verschreibung einer anderen Therapie im Zeitraum vom 01. Januar 2013 bis 31. Dezember 2020 definiert, die nicht die aktuellste im Jahr 2020 identifizierte vordefinierte Therapie ist (siehe Auswahlschritt 4). Die Verschreibung musste im selben Quartal erfolgen wie die stationäre (Haupt- oder Neben-) Diagnose oder die ambulante (verifizierte) Diagnose der CLL (ICD-10-GM Code C91.1).

Diese Patienten umfassen alle Patienten mit r/r CLL in der ≥ 2 Therapielinie. Außerdem werden die Patienten in die folgenden Kohorten eingeteilt:

- Teilpopulation 1:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor im Zeitraum vom 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020 erhalten haben

- Teilpopulation 2:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (kein Bcl-2-Inhibitor) im Zeitraum vom 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020
- Teilpopulation 3:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor (kein BTK-Inhibitor) im Zeitraum vom 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020
- Teilpopulation 4:
Erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor im Zeitraum vom 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020

Patienten werden als mit BTK/Bcl-2 behandelt definiert, wenn sie mindestens eine Verschreibung der vordefinierten BTK-/Bcl-2-Inhibitor in dem jeweiligen Zeitraum erhalten haben.

Die vollständige Liste der ATC/OPS-Codes, welche zur Identifizierung der Patienten in der Zielpopulation herangezogen wurden, kann der Tabelle 3-10 entnommen werden. Die Herleitung sowie die Ergebnisse zur Zielpopulation können Tabelle 3-11 entnommen werden.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Zanubrutinib für das Jahr 2020

Auswahlschritt	n	Anzahl pro 100.000	Patienten mit C91.1 (%)
Auswahlschritt 1	2.970.844	100.000	-
Auswahlschritt 2	2.692.216	90.621,3	-
Auswahlschritt 3	4.434	149,3	-
Auswahlschritt 4	657	22,1	14,8
Auswahlschritt 5 ^a	431	14,5	9,7
			Patienten mit einem Therapiewechsel (%)
Teilpopulation 1	100	3,4	23,2
Teilpopulation 2	215	7,2	49,9
Teilpopulation 3	73	2,5	16,9
Teilpopulation 4	43	1,4	10,0
a: Alle Patienten mit r/r CLL in der ≥ 2 Therapielinie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (73, 74)			

Berechnung der Zielpopulation von Zanubrutinib pro 100.000 Personen

Die Schätzung der Zielpopulation von Zanubrutinib pro 100.000 Personen wird ermittelt, indem die identifizierten Patienten in der Zielpopulation aus dem Jahr 2020 in Beziehung zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt werden, die im Zeitraum vom 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020 (Auswahlschritt 1) kontinuierlich beobachtbar waren. Die folgende Formel wird zur Berechnung der Zielpopulation von Zanubrutinib pro 100.000 Personen für das Jahr 2020 angewendet:

$$\frac{\text{Zielpopulation von Zanubrutinib im Jahr 2020}}{\text{(Alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank (zwischen 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020))}} \times 100.000$$

Die Ergebnisse können Tabelle 3-11 entnommen werden.

Berechnung und Ermittlung der Alters- und Geschlechtsverteilung der Zielpopulation von Zanubrutinib

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib wird für das aktuellste verfügbare Jahr 2020 berichtet. Das Alter der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib wird mittels der folgenden Formel bestimmt:

$$2020 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter am 31. Dezember 2020}$$

Die Patienten der Zielpopulation von Zanubrutinib werden anhand des Geschlechts und der folgenden Altersgruppen stratifiziert:

- 18 - 29 Jahre
- 30 - 39 Jahre
- 40 - 49 Jahre
- 50 - 59 Jahre
- 60 - 69 Jahre
- 70 - 79 Jahre
- \geq 80 Jahre

Darüber hinaus wird das Alter der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib deskriptiv beschrieben. Die detaillierten Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Zielpopulation von Zanubrutinib können Tabelle 3-12 entnommen werden.

Tabelle 3-12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib

Demografische Daten	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Altersgruppen in der Zielpopulation von Zanubrutinib						
Gesamt	271	100	160	100	431	100
18 - 29 Jahre	0	0	0	0	0	0
30 - 39 Jahre	0	0	0	0	0	0
40 - 49 Jahre	< 5	-	< 5	-	6	1
50 - 59 Jahre	21	8	9	6	30	7
60 - 69 Jahre	71	26	33	21	104	24
70 - 79 Jahre	111	41	71	44	182	42
≥ 80 Jahre	65	24	44	28	109	25
a: Alle Patienten mit r/r CLL in der ≥ 2 Therapielinie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (73, 74)						

Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Deutsche Gesamtbevölkerung

Die Ergebnisse der ausgewählten Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank entspricht der Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung. Daher sind keine weiteren Anpassungsschritte erforderlich. Die Ergebnisse werden anhand folgender Formel extrapoliert:

$$\frac{\text{Anzahl ermittelter Patienten} \times \text{deutsche Gesamtbevölkerung}}{\text{Stichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Die für das Analysejahr 2020 zugrundeliegende deutsche Bevölkerung wird den Daten des DESTATIS entnommen (75).

Für die Hochrechnung umfasst die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank alle identifizierten Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die vom 01. Januar 2013 bis 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar sind, mit Ausnahme derjenigen, die im Jahr 2020 verstorben sind.

GKV-Bevölkerung

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Zanubrutinib wurde auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Die für das Analysejahr 2020 zugrundeliegende deutsche GKV-Bevölkerung wird den publizierten Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen. Die Ergebnisse werden anhand folgender Formel extrapoliert:

$$\frac{\text{Anzahl ermittelter Patienten} \times \text{deutsche GKV-Bevölkerung}}{\text{Stichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Um die Unsicherheit der Schätzung zu berücksichtigen, werden Konfidenzintervalle (KI) mit einem Konfidenzniveau von 95 % unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls berechnet. Die Clopper-Pearson Methode basiert auf einer exakten Binominalverteilung, und das daraus resultierende KI gilt als sehr konservativ. Mittels dieses Verfahrens wird die untere und obere Grenze des 95 %-KI bestimmt. Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel für Office 365 MSO unter Anwendung der folgenden Formel verwendet:

Berechnung der unteren Grenze:

$$p_L = \text{BETA.INV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

Berechnung der oberen Grenze:

$$p_U = \text{BETA.INV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

Mit n = Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, k = Fallzahl und $\alpha = 0,05$.

Alle angegebenen Werte wurden gerundet. Die hochgerechneten Ergebnisse auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist.

Tabelle 3-13: Ergebnisse zur Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95 %-KI]	Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung ^{a,b} [95 %-KI]	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung ^{a,b} [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
Altersgruppen				
18 - 29 Jahre	0 [-;-]	0 [-;-]	0 [-;-]	0 [-;-]
30 - 39 Jahre	0 [-;-]	0 [-;-]	0 [-;-]	0 [-;-]
40 - 49 Jahre	6 [2; 13]	168 [62; 366]	148 [54; 322]	0,2 [0,1; 0,4]
50 - 59 Jahre	30 [20; 43]	840 [567; 1.199]	740 [499; 1.056]	1,0 [0,7; 1,4]
60 - 69 Jahre	104 [85; 126]	2.911 [2.379; 3.527]	2.565 [2.096; 3.108]	3,5 [2,9; 4,2]
70 - 79 Jahre	182 [157; 210]	5.094 [4.381; 5.890]	4.489 [3.860; 5.191]	6,1 [5,3; 7,1]
≥ 80 Jahre	109 [90; 131]	3.051 [2.505; 3.680]	2.688 [2.207; 3.243]	3,7 [3,0; 4,4]
Geschlechterverteilung				
Männer	271 [240; 305]	7.585 [6.709; 8.544]	6.684 [5.912; 7.529]	9,1 [8,1; 10,3]
Frauen	160 [136; 187]	4.478 [3.811; 5.229]	3.946 [3.359; 4.607]	5,4 [4,6; 6,3]
Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib				
1	100 [81; 122]	2.799 [2.277; 3.404]	2.466 [2.007; 3.000]	3,4 [2,7; 4,1]
2	215 [187; 246]	6.018 [5.240; 6.878]	5.303 [4.618; 6.061]	7,2 [6,3; 8,3]
3	73 [57; 92]	2.043 [1.602; 2.569]	1.801 [1.411; 2.264]	2,5 [1,9; 3,1]
4	43 [31; 58]	1.204 [871; 1.621]	1.061 [768; 1.429]	1,4 [1,0; 1,9]
Gesamt	431 [391; 474]	12.064 [10.952; 13.258]	10.630 [9.650; 11.683]	14,5 [13,2; 15,9]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 2.970.844 Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01. Januar bis 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2020 verstorben sind), 83.155.031 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2020 bzw. 73.274.131 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2020 (75, 76).</p> <p>b: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (73, 74)</p>				

Für das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL ergeben sich insgesamt **10.630 [9.650; 11.683]** GKV-Patienten, die sich wie folgt auf die einzelnen Teilpopulationen aufteilen:

- **2.466 [2.007; 3.000]** erwachsene Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben (Teilpopulation 1)
- **5.303 [4.618; 6.061]** erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Teilpopulation 2)
- **1.801 [1.411; 2.264]** erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor (Teilpopulation 3)
- **1.061 [768; 1.429]** erwachsene Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor (Teilpopulation 4)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Patienten mit r/r CLL	Gemäß Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL	12.064 [10.952; 13.258]	10.630 [9.650; 11.683]
	Teilpopulation 1: Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.466 [2.007; 3.000]
	Teilpopulation 2: Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	Zusatznutzen nicht belegt	5.303 [4.618; 6.061]
	Teilpopulation 3: Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.801 [1.411; 2.264]
	Teilpopulation 4: Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor	Zusatznutzen nicht belegt	1.061 [768; 1.429]
<p>a: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (73, 74)</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation wurde gemäß der Angaben in Abschnitt 3.2.4 berechnet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde in Modul 4, Abschnitt 4.4 für die Teilpopulation 1 und Teilpopulation 3 auf Basis der multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase III-Studie ALPINE bewertet.

Für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 3 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Teilpopulationen 2 und 4 stehen keine vergleichenden Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE® (PubMed) durchgeführt und relevante Fachliteratur identifiziert (Stand: 21.10.2022). Darüber hinaus wurden Informationen aus den deutschen und internationalen Leitlinien, sowie aus den Fachinformationen der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entnommen.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) erfolgte anhand von Daten und Publikationen des ZfKD, DESTATIS und BMG sowie auf Basis eines vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahrens von Acalabrutinib. Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde mithilfe einer GKV-Routinedatenanalyse bestimmt.

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. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Disease primers. 2017;3.
2. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. Dis Mon. 2012;58(4):153-67.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022 - Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet. 2022. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c81-c96.htm#C91>.
4. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020.
6. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
7. AstraZeneca GmbH. Modul 3A - Calquence® als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. 2020.
8. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2008;49(1):49-56.
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33.
10. Goldin LR, Slager SL. Familial CLL: genes and environment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:339-45.
11. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575-83.
12. Nadeu F, Diaz-Navarro A, Delgado J, Puente XS, Campo E. Genomic and Epigenomic Alterations in Chronic Lymphocytic Leukemia. Annu Rev Pathol. 2020;15:149-77.
13. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):684-701.
14. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Invest. 2012;122(10):3432-8.
15. Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, Stefanovski MR, Goettl VM, Smucker KA, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood. 2014;123(8):1207-13.
16. Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. Semin Cancer Biol. 2014;24:71-81.
17. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. Cancer Genet. 2013;206(3):49-62.

18. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105(9):2205-17.
19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
20. Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82.
21. Hus I, Rolinski J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):361-7.
22. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2018.
24. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nature reviews Cancer*. 2014;14(4):219-32.
25. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American journal of hematology*. 2021;96(12):1679-705.
26. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
27. Cavazzini F, Ciccone M, Negrini M, Rigolin GM, Cuneo A. Clinicobiologic importance of cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2009;2(3):305-14.
28. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):289-301.
29. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-16.
30. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):329-37.
31. Rossi D, Rasi S, Spina V, Brusca A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1403-12.
32. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica*. 2010;95(10):1705-12.
33. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-420. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)/kleinzeiligem lymphozytischem Lymphom (SLL) (rezidiert/refraktär). 2022.

35. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig 100 - 150 mg Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September 2021. 2021.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Acalabrutinib (D-592, D-593, D-594)). 2021. Aufgerufen am: 28.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-609/2021-04-26_Wortprotokoll_Acalabrutinib_D-592_D-593_D-594.pdf.
37. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nature Communications*. 2016;7(1):11589.
38. Sedlarikova L, Petrackova A, Papajik T, Turcsanyi P, Kriegova E. Resistance-Associated Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated With Novel Agents. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
39. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-30.
40. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil). Stand: Juni 2022. 2022.
41. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (Cyclophosphamid). Stand: März 2021. 2021.
42. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® 25 mg/ml (Fludarabin). Stand: November 2018. 2018.
43. Mundipharma GmbH. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml (Bendamustin). Stand: Dezember 2020. 2020.
44. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, et al. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer*. 2013;119(21):3805-11.
45. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, Mehta A, Biswas S, Sher T, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2019;9(10):75.
46. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1643-50.
47. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
48. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib). Stand: November 2021. 2021.
49. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095-100.
50. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(2):e0211228.
51. de Weerd I, Koopmans SM, Kater AP, van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017;102(10):1629-39.

52. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134(22):1919-28.
53. Sestier M, Hillis C, Fraser G, Leong D. Bruton's tyrosine kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. *Current oncology reports*. 2021;23(10):113.
54. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-9.
55. Hou J-Z, Ryan K, Du S, Fang B, Marks S, Page R, et al. Real-world ibrutinib dose reductions, holds and discontinuations in chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncology*. 2021;17(35):4959-69.
56. To TM, Yeh W-S, Biondo J, Masaquel AS. Patterns of Ibrutinib Use, Discontinuation, and Hospitalization Among Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in a US Healthcare Claims Database. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):5909.
57. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022. 2022. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>.
58. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, Glimelius I, Höglund M. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study. *British Journal of Haematology*. 2020;190(4):e245-e8.
59. Gordon MJ, Kaempf A, Sitlinger A, Shouse G, Mei M, Brander DM, et al. The Chronic Lymphocytic Leukemia Comorbidity Index (CLL-CI): A Three-Factor Comorbidity Model. *Clinical cancer research*. 2021;27(17):4814-24.
60. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax). Stand: März 2022. 2022.
61. Lupusoru G, Ailincăi I, Fratila G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupusoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5).
62. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
63. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851-9.
64. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment Report Zanubrutinib (Brukinsa®). 2021.
65. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. 2017;15(5):835-47.
66. Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1554-64.
67. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-32.
68. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2022.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1076 – Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
70. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz für die CLL in Deutschland. 2022.
71. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2020. 2022.
72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022. Aufgerufen am: 20.10.2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.
73. Krinke K-S, Schnaidt S, Jacob C. The Target Population of Zanubrutinib in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Zanubrutinib. Microsoft Excel 2022.
74. Krinke K-S, Schnaidt S, Jacob C. The Target Population of Zanubrutinib in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Zanubrutinib. Report. 2022.
75. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2021. Aufgerufen am: 17.10.2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
76. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 24. März 2021. 2021. Aufgerufen am: 17.10.2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

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 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit r/r CLL	Kontinuierlich 1x oder 2x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Venetoclax in Kombination mit Rituximab				
Venetoclax (Venclyxto®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 2 ^b	Kontinuierlich 1x täglich	365	1
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1	6	1
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 3 ^c	Kontinuierlich 1x täglich	365	1
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab				
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Teilpopulation 1 ^a	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2 und 3	18	1
Cyclophosphamid (Endoxan)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2 und 3	18	1
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	6	1
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1 und 2	12	1
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	6	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1 und 15	12	1
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1	6	1
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Idelalisib (Zydelig®)	Teilpopulation 4 ^d	Kontinuierlich 2x täglich	365	1
Rituximab (Truxima®)		Einmalig in Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8	1
Best Supportive Care				
Patientenindividuell unterschiedlich	Teilpopulation 4 ^d	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>a: Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>b: Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor.</p> <p>c: Teilpopulation 3 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>d: Teilpopulation 4 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>e: Die Rituximab-Gabe beginnt nach der Auftitrierungsphase von Venetoclax (fünf Wochen nach Behandlungsbeginn).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-15 werden der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer basierend auf den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Bei kontinuierlich verabreichten Therapien, bei denen die Behandlungsdauer patientenindividuell bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten unterschiedlich ist, wird eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tagen) angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Zanubrutinib

Zanubrutinib wird als Hartkapsel täglich verabreicht (1). Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe von Zanubrutinib 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Ibrutinib

Ibrutinib wird in der Monotherapie kontinuierlich als Tablette verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit (2).

Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Venetoclax wird in der Kombinationstherapie kontinuierlich als Tablette verabreicht. Venetoclax wird dabei zunächst über einen Zeitraum von fünf Wochen auftitriert. Nach fünf Wochen wird die Kombinationstherapie mit Rituximab begonnen. Rituximab wird in sechs 28-Tage Zyklen jeweils an Tag 1 als Infusion verabreicht (3).

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

Die Kombinationstherapie FCR erfolgt für sechs 28-Tage Zyklen. Fludarabin und Cyclophosphamid werden in Zyklus 1 bis 6 jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 verabreicht. Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) und ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 gegeben (4-7).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie BR erfolgt über sechs 28-Tage Zyklen. Die Gabe von Bendamustin erfolgt dabei jeweils an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus. Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) gegeben und ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe jeweils an Tag 1 vor der Bendamustin-Gabe (4, 8-10).

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie von Chlorambucil und Rituximab wird über sechs 28-Tage Zyklen durchgeführt. Chlorambucil wird in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 gegeben. Die Gabe von Rituximab erfolgt in der Kombinationstherapie mit Chlorambucil in den sechs Zyklen an Tag 1 (4, 7, 11, 12)

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Die Behandlung mit Idelalisib erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Rituximab wird in der Kombinationstherapie mit Idelalisib in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 in insgesamt acht Dosen verabreicht (4, 7, 13).

Best Supportive Care

Es erfolgt keine detaillierte Darstellung der Kosten, da patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit r/r CLL	Kontinuierlich 1x oder 2x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Venetoclax in Kombination mit Rituximab			
Venetoclax (Venclyxto®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 2 ^b	Kontinuierlich 1x täglich	365
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6^c</u> : Tag 1	6
Ibrutinib			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 3 ^c	Kontinuierlich 1x täglich	365
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab			
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Teilpopulation 1 ^a	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6</u> : Tag 1, 2 und 3	18
Cyclophosphamid (Endoxan)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6</u> : Tag 1, 2 und 3	18
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1</u> : Tag 0 <u>Zyklen 2-6</u> : Tag 1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1 und 2	12
Rituximab (Truxima [®])		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1:</u> Tag 0 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil (Leukeran [®])	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1 und 15	12
Rituximab (Truxima [®])		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1	6
Idelalisib in Kombination mit Rituximab			
Idelalisib (Zydelig [®])	Teilpopulation 4 ^d	Kontinuierlich 2x täglich	365
Rituximab (Truxima [®])		Einmalig in Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8
Best Supportive Care			
Patientenindividuell unterschiedlich	Teilpopulation 4 ^d	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>a: Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>b: Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor.</p> <p>c: Teilpopulation 3 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>d: Teilpopulation 4 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>e: Die Rituximab-Gabe beginnt nach der Aufitrierungsphase von Venetoclax (fünf Wochen nach Behandlungsbeginn).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit r/r CLL	365	320 mg 1x täglich oder 160 mg 2x täglich	116.800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Venetoclax in Kombination mit Rituximab				
Venetoclax (Venclyxto®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 2 ^b	365	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg ab Woche 5: 400 mg	137.390 mg ^f
Rituximab (Truxima®)		6	<u>Zyklus 1^c:</u> Tag 1 375 mg/m ² <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1: 500 mg/m ²	5.462,5 mg ^g
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 3 ^c	365	420 mg	153.300 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab				
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Teilpopulation 1 ^a	18	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2, 3: 25 mg/m ²	855 mg ^g
Cyclophosphamid (Endoxan)		18	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2, 3: 250 mg/m ²	8.550 mg ^g
Rituximab (Truxima®)		6	<u>Zyklus 1:</u> Tag 0 375 mg/m ² <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1: 500 mg/m ²	5.462,5 mg ^g
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	12	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2: 70 mg/m ²	1.596 mg ^g
Rituximab (Truxima®)		6	<u>Zyklus 1:</u> Tag 0 375 mg/m ² <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1: 500 mg/m ²	5.462,5 mg ^g
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	12	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 15: 0,5 mg/kg	462 mg ^g
Rituximab (Truxima®)		6	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 375 mg/m ² <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1: 500 mg/m ²	5.462,5 mg ^g
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Idelalisib (Zydelig®)	Teilpopulation 4 ^d	365	150 mg 2x täglich	109.500 mg
Rituximab (Truxima®)		8	<u>Woche 1:</u> 375 mg/m ² <u>Wochen 2, 4, 6, 8,</u> <u>12, 16 und 20:</u> 500 mg/m ²	7.362,5 mg ^g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Best Supportive Care				
Patientenindividuell unterschiedlich	Teilpopulation 4 ^d	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>b: Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor.</p> <p>c: Teilpopulation 3 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>d: Teilpopulation 4 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>e: Die Rituximab-Gabe beginnt nach der Auftitrierungsphase von Venetoclax (fünf Wochen nach Behandlungsbeginn).</p> <p>f: Der Verbrauch an Venetoclax beträgt im zweiten Behandlungsjahr 146.000 mg und im zweiten Behandlungsjahr 14.000 mg.</p> <p>g: Zur Berechnung des Verbrauchs nach Körpergewicht oder nach KOF werden die Angaben des Mikrozensus 2017 herangezogen (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg) (14). Die Berechnung der KOF erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al., 1916 (15).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden den aktuellen Fachinformationen sowie vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren entnommen. Die Angaben erfolgen in Milligramm (mg).

Zur Berechnung der Körperoberfläche (KOF) wurde die Formel nach Du Bois et al., 1916 verwendet (15). Zudem wurde auf die Angaben des Mikrozensus von 2017 zurückgegriffen, laut denen das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland bei 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,72 m liegen (14). Daraus ergibt sich gemäß der untenstehenden Formel eine durchschnittliche KOF von 1,9 m²:

Zu bewertendes Arzneimittel

Zanubrutinib

Zanubrutinib wird entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) verabreicht (1). Der Jahresverbrauch an Zanubrutinib beträgt in beiden Behandlungsmodi 116.800 mg ($320 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 116.800 \text{ mg}$ oder $2 \times 160 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 116.800 \text{ mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Ibrutinib

Ibrutinib wird in der Monotherapie kontinuierlich einmal täglich in einer Dosierung von 420 mg als Tablette verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit (2). Der Jahresverbrauch an Ibrutinib beträgt 153.300 mg ($420 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 153.300 \text{ mg}$).

Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Venetoclax wird kontinuierlich einmal täglich als Tablette verabreicht. Die ersten fünf Wochen wird Venetoclax schrittweise auf die empfohlene Tagesdosis von 400 mg erhöht: in Woche 1 wird eine Anfangsdosis von 20 mg täglich verabreicht, diese wird in Woche 2 auf 50 mg, in Woche 3 auf 100 mg, in Woche 4 auf 200 mg und in Woche 5 auf die Zieldosis von 400 mg erhöht. Venetoclax wird nachfolgend für 24 Monate in einer Dosis von 400 mg verabreicht (3). Der Jahresverbrauch an Venetoclax beträgt im ersten Behandlungsjahr 137.390 mg ($(20 \text{ mg} \times 7 \text{ Tage}) + (50 \text{ mg} \times 7 \text{ Tage}) + (100 \text{ mg} \times 7 \text{ Tage}) + (200 \text{ mg} \times 7 \text{ Tage}) + (400 \text{ mg} \times 337 \text{ Tage}) = 137.390 \text{ mg}$).

Nach fünf Wochen bzw. sieben Tagen auf 400 mg Venetoclax wird die Kombinationstherapie mit Rituximab begonnen. Rituximab wird in sechs 28-Tage Zyklen jeweils an Tag 1 als Infusion verabreicht. In Zyklus 1 wird mit einer Dosis von 375 mg/m^2 KOF begonnen, die in den Zyklen 2 bis 6 auf 500 mg/m^2 KOF gesteigert wird (3). Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Venetoclax $5.462,5 \text{ mg}$ ($(375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} + (500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 5 \text{ Tage})) \times 1,9 \text{ m}^2 = 5.462,5 \text{ mg}$).

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

Die Kombinationstherapie FCR erfolgt für sechs 28-Tage Zyklen.

Fludarabin wird in Zyklus 1 bis 6 jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 in einer Dosis von 25 mg/m^2 KOF verabreicht. Der Jahresverbrauch an Fludarabin beträgt in der Kombinationstherapie FCR 855 mg ($(25 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 18 \text{ Tage}) \times 1,9 \text{ m}^2 = 855 \text{ mg}$).

Cyclophosphamid wird in Zyklus 1 bis 6 jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 in einer Dosis von 250 mg/m^2 KOF verabreicht. Der Jahresverbrauch an Cyclophosphamid beträgt in der Kombinationstherapie FCR 8.550 mg ($(250 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 18 \text{ Tage}) \times 1,9 \text{ m}^2 = 8.550 \text{ mg}$).

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) in einer Dosis von 375 mg/m² KOF und ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 500 mg/m² KOF gegeben. Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie FCR 5.462,5 mg ((375 mg/m² KOF + (500 mg/m² KOF x 5 Tage)) x 1,9 m² = 5.462,5 mg) (4-7).

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie BR erfolgt über sechs 28-Tage Zyklen.

Die Gabe von Bendamustin erfolgt dabei jeweils an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus in einer Dosis von 70 mg/m² KOF. Der Jahresverbrauch an Bendamustin beträgt in der Kombinationstherapie mit Rituximab 1.596 mg ((70 mg/m² KOF x 12 Tage) x 1,9 m² = 1.596 mg).

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) in einer Dosis von 375 mg/m² KOF und ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 500 mg/m² KOF gegeben. Der Jahresverbrauch Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Bendamustin 5.462,5 mg ((375 mg/m² KOF + (500 mg/m² KOF x 5 Tage)) x 1,9 m² = 5.462,5 mg) (4, 8-10).

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie von Chlorambucil und Rituximab wird über sechs 28-Tage Zyklen durchgeführt.

Chlorambucil wird in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht gegeben. Der Jahresverbrauch an Chlorambucil beträgt in der Kombinationstherapie mit Rituximab 462 mg (0,5 mg/kg x 77 kg x 12 Tage = 462 mg).

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 375 mg/m² KOF und ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 500 mg/m² KOF gegeben. Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Chlorambucil 5.462,5 mg ((375 mg/m² KOF + (500 mg/m² KOF x 5 Tage)) x 1,9 m² = 5.462,5 mg) (4, 7, 11, 12).

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Idelalisib wird zweimal täglich im Abstand von ca. zwölf Stunden in einer Dosierung von 150 mg verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität (13). Der Jahresverbrauch an Idelalisib beträgt 109.500 mg (2 x 150 mg x 365 Tage = 109.500 mg).

Rituximab wird in der Kombinationstherapie mit Idelalisib in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 in insgesamt acht Dosen verabreicht. Rituximab wird in der ersten Woche in einer Dosis von 375 mg/m² KOF und ab der zweiten Woche in einer Dosis von 500 mg/m² KOF gegeben (7, 13). Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Idelalisib 7.362,5 mg ((375 mg/m² KOF + (500 mg/m² KOF x 7 Tage)) x 1,9 m² = 7.362,5 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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		
Zanubrutinib (Brukinsa®)	6.563,80 € Brukinsa®, 80 mg, 120 Hartkapseln, PZN: 17507588	6.187,77 € [1,77 € ^a ; 374,26 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Venetoclax in Kombination mit Rituximab		
Venetoclax (Venclyxto®)	86,95 € Venclyxto®, 10 mg, 14 Filmtabletten, PZN: 12448757	85,18 € [1,77 € ^a ; - ^b]
	200,46 € Venclyxto®, 50 mg, 7 Filmtabletten, PZN: 12448786	198,69 € [1,77 € ^a ; - ^b]
	5.926,27 € Venclyxto®, 100 mg, 112 Filmtabletten, PZN: 12448817	5.924,50 € [1,77 € ^a ; - ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]
	1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ibrutinib		
Ibrutinib (Imbruvica®)	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab		
Fludarabin (z. B. Fludara®)	546,82 € Fludara®, 50 mg, 5 Stk., Trockensubstanz ohne Lösungsm., PZN: 6648392	519,64 € [1,77 € ^a ; 25,41 € ^b]
	118,50 € Fludarabin Accord, 50 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Inj./Inf. Lsg., PZN: 11123929	111,64 € [1,77 € ^a ; 5,09 € ^b]
Cyclophosphamid (Endoxan)	84,41 € Endoxan, 500 mg, 6 Stk., Pulver z. Herst. e. Injekt.-Lsg., PZN: 06317560	73,39 € [1,77 € ^a ; 9,25 € ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]
	1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]
Bendamustin in Kombination mit Rituximab		
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	374,78 € Bendamustin Accord, 25 mg, 5 Stk., Plv. Inf.-L.-K., PZN: 11564846	355,76 € [1,77 € ^a ; 17,25 € ^b]
	1.465,25 € Bendamustin Accord, 100 mg, 5 Stk., Plv. Inf.-L.-K., PZN: 11564869	1.456,25 € [1,77 € ^a ; 69,00 € ^b]
	331,00 € Bendamustin Baxter, 100 mg, 1 Stk., Plv. Inf.-L.-K., PZN: 16739397	288,77 € [1,77 € ^a ; 40,46 € ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]
	1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		
Chlorambucil (Leukeran®)	36,54 € Leukeran®, 2 mg, 50 Filmtabletten, PZN: 00461126	33,37 € [1,77 € ^a ; 1,40 € ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]
	1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]
Idelalisib in Kombination mit Rituximab		
Idelalisib (Zydelig®)	4.535,04 € Zydelig®, 150 mg, 60 Filmtabletten, PZN: 10793384	4.277,56 € [1,77 € ^a ; 255,71 € ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b]
	1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]
Best Supportive Care		
Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach Absatz 1 § 130a SGB V. Stand: 15.10.2022. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Kosten von Zanubrutinib und den Wirkstoffen der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2022) entnommen (16).

Die Kosten für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen, berechnen sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Herstellerrabatts gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (7 % des Herstellerabgabepreises (HAP)) und des Apothekenrabatts gemäß Absatz 1 § 130 SGB V von 1,77 € (17).

Es wurden ausschließlich Herstellerrabatte berücksichtigt, die in der Lauer-Taxe ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die tatsächlich zu Lasten der GKV anfallenden Kosten zu bestimmen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (18).

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 3-19 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit r/r CLL	HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Venetoclax in Kombination mit Rituximab				
Venetoclax (Venclyxto®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 2 ^b	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1x pro Gabe	6
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	6
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6	
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 3 ^c	HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab				
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Teilpopulation 1 ^a	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1x pro Gabe	6
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1x pro Gabe	6
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1x pro Gabe	6
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Idelalisib (Zydelig®)	Teilpopulation 4 ^d	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1x pro Gabe	8
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	8
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	8

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
Best Supportive Care				
Patientenindividuell unterschiedlich	Teilpopulation 4 ^d	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben. b: Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor. c: Teilpopulation 3 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor. d: Teilpopulation 4 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-19 stammen aus den jeweiligen Fachinformationen sowie aus den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CLL (1, 2, 4-8, 10).

Zu bewertendes Arzneimittel

Zanubrutinib

Vor Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib sollte der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status des Patienten erhoben werden (1). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen, HBsAg)-Status und des Hepatitis B-Kernprotein-Antikörper (Hepatitis B-Core-Antikörper, HBcAk)-Status im Dossier dargestellt (7, 19).

Wirkstoffe der zweckmäßige Vergleichstherapien

Ibrutinib

Unter der Behandlung mit Ibrutinib kann es zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen (2). Daher ist vor Einleitung einer Therapie mit Ibrutinib der HBV-Status zu bestimmen. Es werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt, die auch in den Tragenden Gründen eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens herangezogen wurden (7).

Rituximab

Unter der Behandlung mit Rituximab kann es ebenfalls zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen (4). Daher ist vor Einleitung einer Therapie mit Rituximab der HBV-Status zu bestimmen. Es werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt, die auch in den Tragenden Gründen eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens herangezogen wurden (7).

Vor der Behandlung mit Rituximab sollte außerdem immer eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen (4). Beispielhaft werden hier die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens dargestellt (7).

Hilfstaxe

Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin sowie den Anti-CD20-Antikörper Rituximab fallen zusätzlich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (20). Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin fallen die Kosten zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Für Rituximab werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen.

Für die Wirkstoffe Venetoclax, Chlorambucil und Idelalisib fallen neben den Arzneimittelkosten keine zusätzlichen GKV-Kosten an (3, 12, 13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBV-Test: HBsAg (EBM: 32781)	5,50 €
HBV-Test: HBcAk (EBM: 32614)	5,90 €
Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	
HISTAKUT Dimetindenmaleat, 1 mg/ml Injektionslösung., PZN: 14039916	16,32 €
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	
z. B. PARACETAMOL Sophien, 500 mg Tabletten, PZN: 01679407	1,34 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5x 4 mg)	
z. B. DEXA-ALLVORAN, 4 mg Injektionslösung, PZN: 4787238	14,68 €
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	81,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-20 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2022) (16, 20, 21).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Zanubrutinib			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit r/r CLL	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Venetoclax in Kombination mit Rituximab			
Venetoclax (Venclyxto®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 2 ^b	keine	-
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	32,64 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,00 €	
Ibrutinib			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 3 ^c	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab			
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Teilpopulation 1 ^a	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto- statikahaltigen Lösung	1.458,00 €
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto- statikahaltigen Lösung	1.458,00 €
Rituximab (Truxima®)		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	32,64 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,00 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto-statikahaltigen Lösung	972,00 €
Rituximab (Truxima [®])		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	32,64 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,00 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil (Leukeran [®])	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	keine	-
Rituximab (Truxima [®])		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	32,64 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,00 €
Idelalisib in Kombination mit Rituximab			
Idelalisib (Zydelig [®])	Teilpopulation 4 ^d	keine	-
Rituximab (Truxima [®])		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	32,64 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	568,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Best Supportive Care			
Patientenindividuell unterschiedlich	Teilpopulation 4 ^d	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>b: Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor.</p> <p>c: Teilpopulation 3 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>d: Teilpopulation 4 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit t/r CLL	75.284,54 €	11,40 €	-	75.295,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Venetoclax in Kombination mit Rituximab					
Venetoclax (Venclyxto®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 2 ^b	72.700,30 €	-	-	72.700,30 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^c	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt		93.140,35 €^e			
Ibrutinib					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 3 ^c	76.273,27 €	11,40 €	-	76.284,67 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab					
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Teilpopulation 1 ^a	1.893,84 € ^f	-	1.458,00 €	3.351,84 €
Cyclophosphamid (Endoxan)		220,17 €	-	1.458,00 €	1.678,17 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^c	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt		25.470,06 €			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin (z. B. Bendamustin Baxter)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	5.145,30 €	-	972,00 €	6.117,30 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^c	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt		26.557,35 €			
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil (Leukeran®)	Teilpopulation 1 ^a Teilpopulation 4 ^d	166,85 €	-	-	166,85 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^c	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt		20.606,90 €			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab					
Idelalisib (Zydelig®)	Teilpopulation 4 ^d	52.043,65 €	-	-	52.043,65 €
Rituximab (Truxima®)		26.734,07 € ^c	45,38 €	568,00 €	27.347,45 €
Gesamt		79.391,10 €			
Best Supportive Care					
Patientenindividuell unterschiedlich	Teilpopulation 4 ^d	Patientenindividuell unterschiedlich			

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
<p>a: Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>b: Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor.</p> <p>c: Teilpopulation 3 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>d: Teilpopulation 4 umfasst Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor.</p> <p>e: Für den ersten Zyklus besteht die wirtschaftlichste Stückelung aus Truxima® 500 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (1 Stk. pro Packung) und Truxima® 100 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (2 Stk. pro Packung). Für alle weiteren Zyklen ist Truxima® 500 mg Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (1 Stk. pro Packung) die wirtschaftlichste Packungsgröße.</p> <p>f: Wirtschaftlichste Stückelung bestehend aus drei Packungen Fludara® 50 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel (5 Stk. pro Packung) und drei Packungen Fludarabin Accord 25 mg/ml Konz. z. H. e. Inj./-/ Infusionslösung (Accord) (1 Stk. pro Packung).</p> <p>g: Im zweiten Behandlungsjahr belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 77.230,09 € und im dritten Behandlungsjahr auf 7.405,63 €.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Für Angaben zu den Versorgungsanteilen wurden die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 herangezogen. Die Anzahl der GKV-Patienten in den Teilpopulationen 1 und 3 wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 2.466 bzw. 1.801 Patienten geschätzt. Zanubrutinib steht grundsätzlich allen Patienten der genannten Teilpopulationen zur Verfügung.

Kontraindikationen

Bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Zanubrutinib oder einen, der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten weiteren Bestandteile ist eine Behandlung mit Zanubrutinib kontraindiziert (1). Angaben zur Häufigkeit von Patienten, die diese Kontraindikation aufweisen, liegen nicht vor, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

Therapieabbrüche

Der Anteil an Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie mit Zanubrutinib abgebrochen haben, liegt in der Studie ALPINE bei 16,2 % (22). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war unter der Zanubrutinib-Monotherapie geringer als im Vergleichsarm. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag, ist mit einer großen Unsicherheit behaftet.

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

Zanubrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil stationär versorgter Patienten ist nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist. Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs, der oralen Verabreichung, wie auch der guten Verträglichkeit, ist davon auszugehen, dass die Versorgung der Patienten überwiegend im ambulanten Umfeld durchgeführt wird. Patientenpräferenzstudien zur Therapieentscheidung bei Krebserkrankungen und insbesondere r/r CLL zeigen, dass Patienten generell ein gut verträgliches, hoch wirksames und oral verabreichtes Arzneimittel gegenüber einer Therapie mit starken Nebenwirkungen, präferieren (23-26). Aufgrund der spezifischen, langanhaltenden Wirksamkeit und sehr guten Verträglichkeit unter der oralen Therapie mit Zanubrutinib, ist davon auszugehen, dass Patienten mit CLL nach Rezidiv und Refraktärität eine Therapie mit Zanubrutinib bevorzugen.

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.

Aussagen darüber, welche Änderungen sich für die Jahrestherapiekosten ergeben, sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind den Fachinformationen und Tragenden Gründen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren entnommen (1-8, 10, 12, 13, 19). Die Darstellung der Kosten erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2022) unter Verwendung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V sowie dem EBM-Katalog (16, 17, 21). Die Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen stammen aus der Fachinformation von Zanubrutinib und dem Studienbericht zur Studie ALPINE (1, 22).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax). Stand: März 2022. 2022.
4. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab). Stand August 2022. 2022.
5. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (Cyclophosphamid). Stand: März 2021. 2021.
6. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® 25 mg/ml (Fludarabin). Stand: November 2018. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7739/2021-08-05_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-594_TrG.pdf.
8. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: Dezember 2020. 2020.
9. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3559-66.
10. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: Februar 2021. 2021.
11. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(12):1101-10.
12. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil). Stand: Juni 2022. 2022.
13. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig 100 - 150 mg Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September 2021. 2021.
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif).* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.

16. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Datenstand: 15.10.2022). 2022. Aufgerufen am: 15.10.2022. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
17. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. März 2022 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist. 2022.
18. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Zanubrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL. 2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7422/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_TrG.pdf.
20. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2022.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: Q4 2022. 2022.
22. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie ALPINE. 2022.
23. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence*. 2016;10:1609-21.
24. Mansfield C, Masaquel A, Sutphin J, Weiss E, Gutierrez M, Wilson J, et al. Patients' priorities in selecting chronic lymphocytic leukemia treatments. *Blood Adv*. 2017;1(24):2176-85.
25. Le H, Ryan K, Wahlstrom SK, Maculaitis MC, Will O, Mulvihill E, et al. Oncologist and Patient Preferences for Novel Agents in First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Commonalities and Disconnects. *Patient preference and adherence*. 2021;15:99-110.
26. Landfeldt E, Eriksson J, Ireland S, Musingarimi P, Jackson C, Tweats E, et al. Patient, physician, and general population preferences for treatment characteristics in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: A conjoint analysis. *Leukemia research*. 2016;40:17-23.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben wurden der Fachinformation zu BRUKINSA[®] entnommen (1).

Anwendungsgebiete

Eine BRUKINSA[®]-Monotherapie wird angewendet 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.

Eine BRUKINSA[®]-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Eine BRUKINSA[®]-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel 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.

Die Behandlung mit Brukinsa sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: 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	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
Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen Neutropenie 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
Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit Cytochrom P-450 (CYP) 3A-Inhibitoren oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation):

Tabelle 3-24: 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) Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) ≥ 30 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 = 12). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 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, Pilzinfektionen oder Sepsis) und opportunistische Infektionen (z. B. mit Herpesvirus, Kryptokokken, Aspergillus und Pneumocystis jiroveci) 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 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.

Tumorlysesyndrom

Die Anwendung von Zanubrutinib kann in seltenen Fällen zum Tumorlysesyndrom führen, insbesondere bei Patienten, die wegen chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) behandelt wurden. Bewerten Sie relevante Risiken (z. B. hohe Tumorlast oder Harnsäurespiegel im Blut) und treffen Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen. Überwachen Sie die Patienten engmaschig und behandeln Sie entsprechend.

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, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch das 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 maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Zanubrutinib um das 2,6-Fache und die Fläche unter der Kurve (Area Under The Curve, 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 Pharmakokinetik (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.

CYP3A-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, Antagonisten von Histaminrezeptoren vom Typ 2) 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-Glykoprotein (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 Breast Cancer Resistance Protein-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. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Therapie ein Schwangerschaftstest empfohlen.

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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR).

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im Internetportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor (2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan, 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 EMA
- 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) (2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 3-25: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Blutung	<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 Wirkung 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> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Infektionen (inkl. Infektionen der unteren Atemwege und Hepatitis B-Reaktivierung)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 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> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Herzrhythmusstörungen, die sich hauptsächlich als Vorhofflimmern und -flattern äußern	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 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> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Sekundäre Primärmalignome (außer nicht-melanotischer Hautkrebs)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Sekundär primärer nicht-melanotischer Hautkrebs	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Arzneimittelinteraktion mit CYP3A-Inhibitoren und Induktoren	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>BGB-3111-113</p> <p>Eine Studie über Wechselwirkungen von Zanubrutinib mit moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten mit malignen B-Zell-Lymphomen</p> <p>Finaler Studienbericht: Q3/2022</p>
Teratogenität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<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> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz/ an der Dialyse	<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> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Langzeitsicherheit (> 2 Jahre)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Nicht speziell benannt <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Rechtsstatus:</u> Verschreibungspflichtig	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR. Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> BGB-3111-LTE1 Eine Open-Label, multizentrische Langzeitsicherheitsstudie von Zanubrutinib (BGB-3111) bei Patienten mit B-Zell-Malignitäten Einreichung des Interim-Berichtes: Dezember 2024 und Dezember 2025 Voraussichtliches Datum des Studienabschlusses: Dezember 2026 Einreichung des finalen Studienberichtes: geplant für Juni 2027
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (3)		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben wurden der Fachinformation, der EPAR-Produktinformation sowie dem RMP zu BRUKINSA® entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. BeiGene Ireland Ltd. EPAR-Produktinformation Zanubrutinib (Brukinsa®). 2022.
3. BeiGene Ltd. EU Risk Management Plan (EU RMP) for Brukinsa (Zanubrutinib) V1.3. 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	HBV-Test: HBsAg	„Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)“	ja
2.	HBV-Test: HBcAk	„Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)“	Ja

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: November 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

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

Stand EBM-Katalog: Q4 2022 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: Q4 2022. 2022.