

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (Brukinsa®)

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht
vorbehandelter 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	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung der CLL nach Binet und Rai	19
Tabelle 3-2: Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen.....	31
Tabelle 3-3: Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Geschlecht.....	31
Tabelle 3-4: 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen ..	32
Tabelle 3-5: 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016 nach Geschlecht.....	32
Tabelle 3-6: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei geringer Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028	33
Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnungen in Deutschland bei starker Steigerung der Lebenserwartung für die Jahre 2019 bis 2028	34
Tabelle 3-8: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL für die Jahre 2016 bis 2028	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	87
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln.....	87
Tabelle 3-21: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten.....	96
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Molekulare Pathogenese der CLL	16
Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie gemäß DGHO-Leitlinie. ..	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
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	Bundesministerium 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)
ClbObi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
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
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom P-450
DCLLSG	Deutsche CLL-Studiengruppe
d. h.	Das heißt
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

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
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
etc.	Et cetera
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)
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
HBcAk	Hepatitis B-Core Antikörper (Hepatitis -Kernprotein-Antikörper)-
HBsAg	Hepatitis B-Surface-Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
Herst.	Herstellung
HSC	Hematopoietic Stem Cell (hämatopoetische Stammzelle)
HWZ	Halbwertszeit

Abkürzung	Bedeutung
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
Inj.	Injektion
Injekt.	Injektion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
iwCLL	International Workshop on CLL
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
Konz.	Konzentrat
L.	Lösung
l	Liter
LDT	Lymphocyte Doubling Time (Lymphozytenverdopplungszeit)
Lösungsm.	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MBL	Monoklonale B-Lymphozytose
mg	Milligramm
µl	Mikroliter
min	Minute
mmol	Millimol
MW	Morbus Waldenström

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBPK	Physiologisch basierte Pharmakokinetik
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKV	Private Krankenversicherung
PR	Partielle Remission
PSUR	Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
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)
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
u. a.	Unter anderem
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VenObi	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
vs.	Versus
w & w	Watch-and-Wait
z.	Zur

Abkürzung	Bedeutung
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 erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Im Folgenden wird das Teilanwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit 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 rezidivierter/refraktärer (r/r) CLL erfolgte (2). Zur Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib für nicht vorbehandelte Patienten mit CLL wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)

Die Kombinationstherapie aus BR ist angezeigt für Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht geeignet sind. Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen von Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 17 (del(17p)), Tumorprotein 53 (TP53)-Mutationen oder ein unmutierter Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Status angesehen (2).

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-433) 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 nicht vorbehandelte Patienten mit CLL hat der G-BA folgende zVT bestimmt (2):

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- FCR (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- BR (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den genannten Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

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

Für Patienten, die aufgrund der oben genannten Kriterien für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind, definieren die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) gegenüber den Vorgaben des G-BA eine leicht abweichende Altersgrenze von ≤ 65 Jahren (3-5). Gemäß der DGHO sollte sich die Therapiewahl primär an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter des Patienten orientieren. In der Diskussion zu dem stattgefundenen Beratungsgespräch gab der G-BA an, dass die Altersgrenze von ≤ 65 Jahren prinzipiell befürwortet werden kann, insofern diese im deutschen Versorgungskontext Anwendung findet (2).

Gemäß § 6 Absatz 2a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung kann der Zusatznutzen im Falle einer Gleichwertigkeit mehrerer zVT-Alternativen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden (6). Die BeiGene Netherlands B.V. folgt der zVT-Setzung des G-BA und zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib die Studie SEQUOIA heran, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber BR untersucht wird.

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-433) 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-433. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL. 2022.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2018.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020.
5. 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.
6. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019.

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.

Die CLL ist 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 Gelenkbeschwerden, 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 (4, 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, 4, 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 *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 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 (4, 19).

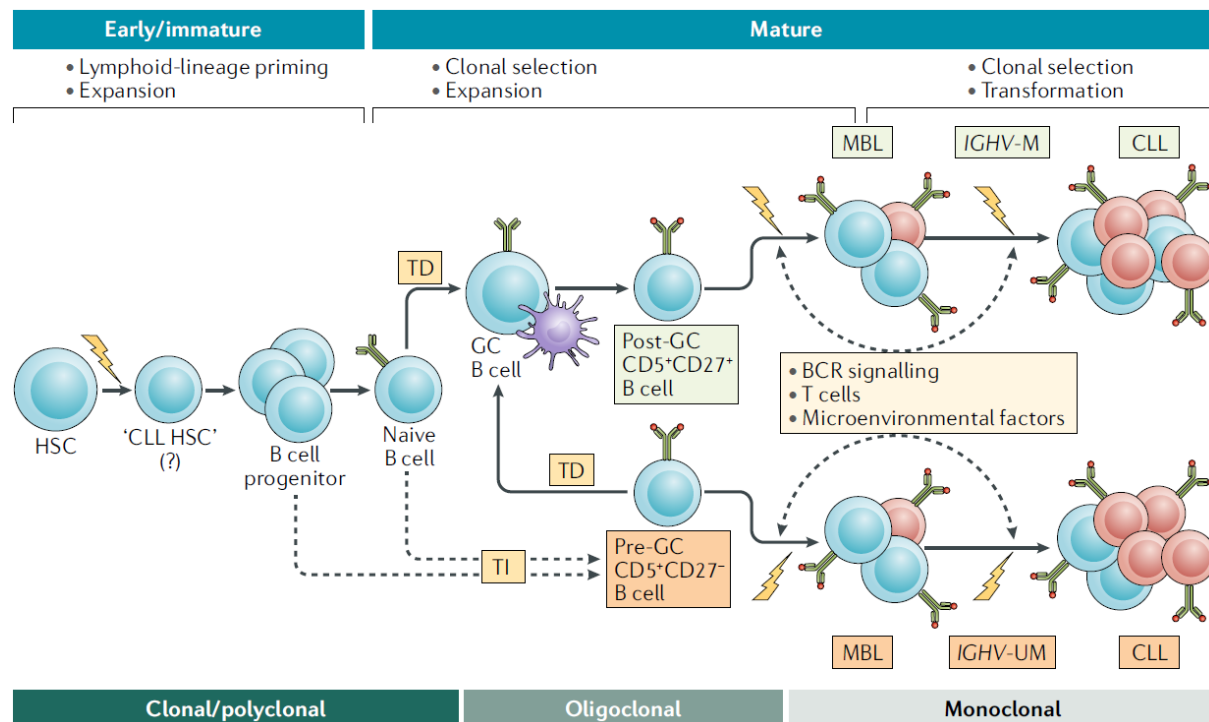


Abbildung 3-1: Molekulare Pathogenese der CLL

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 (4, 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 (4, 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) (4, 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, CIRS) 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 (4, 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 (4, 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 nicht vorbehandelter CLL ein, die nach den iwCLL-Kriterien behandlungsbedürftig sind. Das Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und wird gemäß G-BA bezüglich ihrer Therapieeignung weiter differenziert:

- Teilpopulation der therapiebedürftigen, erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahre, die anhand ihres Allgemeinzustands und ihrer Komorbiditäten für eine Erstlinientherapie mit FCR geeignet sind (Teilpopulation 1).
- Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Teilpopulation 2) (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 bei nicht vorbehandelten Patienten

Grundsätzlich werden gemäß den Kriterien des iwCLL ausschließlich symptomatische Patienten medikamentös behandelt und für asymptomatische Patienten eine Watch-and-Wait (w & w)-Strategie angewandt (25). Für die Beschreibung der medikamentösen CLL-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL wurden die Leitlinien der AWMF, der DGHO und die der Leitlinie ESMO herangezogen. Sowohl in den deutschen Leitlinien als auch in der Leitlinie der ESMO erfolgt die Wahl der Erstlinientherapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patienten. Hierbei werden unter anderem die Nierenfunktion, sowie etwaige Komorbiditäten durch Auswertung der CIRS berücksichtigt. Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen richten sich darüber hinaus nach genetischen Risikofaktoren wie del(17p), Mutationen im TP53-Gen bzw. IGHV-Genen oder einem komplexen Karyotyp. Das Alter der Patienten (≤ 65 Jahre bzw. > 65 Jahre) wird auch als Faktor in den Behandlungsschemata berücksichtigt. Die DGHO weist allerdings darauf hin, dass Komorbiditäten gegenüber dem Alter eine übergeordnete Rolle für die Therapiewahl spielen (Abbildung 3-2) (4, 9, 23).

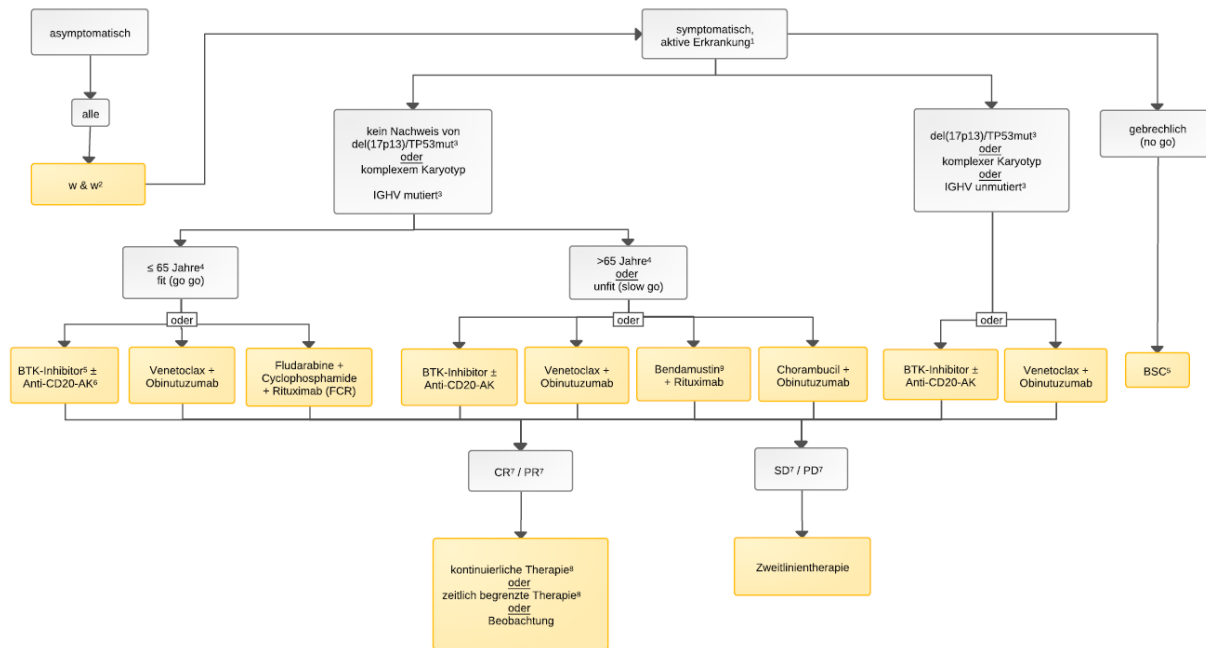


Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie gemäß DGHO-Leitlinie.

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des iwCLL 2018.

² w & w

³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2 Diagnostik der DGHO-Leitlinie

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

⁵ Therapie: BR, BSC; BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-Antikörper – BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib); mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; ClbObi, FCR, VenObi

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

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

⁸ kontinuierliche Therapie bis zur Krankheitsprogression bei BTK-Inhibitor; zeitlich begrenzte Therapie über zwölf Monate bei Venetoclax; Beobachtung bei Chemotherapie

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

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: adaptiert nach (4)

Unter Einbeziehung der genannten Kriterien werden nicht vorbehandelte, behandlungsbedürftige Patienten mit CLL in verschiedene Teilpopulationen eingeordnet, für die entsprechend spezifische Wirkstoffkombinationen empfohlen werden. Diese setzen sich primär aus Immun- und Chemoimmuntherapien, sowie aus neuartigen Signalweginhibitoren zusammen. Hierzu gehören gegenwärtig Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-, BTK- und Bcl-2-Inhibitoren.

Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL können nach den Maßgaben der verschiedenen Leitlinien **unabhängig vom Allgemeinzustand** und Alter oder dem Vorliegen von *genetischen Risikofaktoren*, das heißt *del(17p)/TP53-Mutation* und/oder unmutierte IGHV-Gene, mit BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib) oder einem Bcl-2-Inhibitor (Venetoclax) behandelt werden. BTK-Inhibitoren werden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab) eingesetzt. Venetoclax wird in Kombination mit Obinutuzumab (VenObi) empfohlen (4, 9, 23).

Die Teilpopulation bestehend aus fitten Patienten mit einem **guten Allgemeinzustand** und einem Alter von ≤ 65 Jahren kann zudem FCR erhalten, sofern *keine genetischen Risikofaktoren* oder Komorbiditäten (CIRS < 6) vorliegen. Die Leitlinien der AWMF und ESMO empfehlen weiterhin für dieses Patientenkollektiv im höheren Alter (> 65 Jahre) eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustin und Rituximab (4, 9, 23).

Die ESMO differenziert zudem nach Patienten **mit einem guten Allgemeinzustand** und dem Vorliegen unmutierter IGHV-Gene. Sind die Patienten ≤ 65 Jahre alt, kann die Chemoimmuntherapie mit FCR eingesetzt werden. Hingegen ist für Patienten im höheren Alter (> 65 Jahre) ein BTK-Inhibitor oder die Chemoimmuntherapie BR die bevorzugte Therapieoption (9).

Weiterhin erfolgt eine Einteilung nach unfitten Patienten **mit einem reduzierten Allgemeinzustand** oder höherem Alter (> 65 Jahre), die *keine genetischen Risikofaktoren*, aber eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder eine erhöhte Komorbidität (CIRS ≥ 6) aufweisen. Für diese Teilpopulation werden neben Signalweginhibitoren oder Anti-CD20-Antikörpern auch Chemoimmuntherapien in Form von BR oder ClbObi empfohlen (4, 9, 23).

Sollte ein BTK-Inhibitor grundsätzlich für bestimmte Teilpopulationen nicht in Frage kommen, empfehlen die Leitlinien der ESMO und AWMF als weitere Therapieoption den PI3K-Inhibitor Idelalisib in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (9, 23).

Für Patienten **mit einem schlechten Allgemeinzustand** und kurzer Lebenserwartung infolge von Komorbidität empfiehlt die DGHO eine bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care, BSC). Basiert der schlechte Allgemeinzustand wesentlich auf der CLL, können Steroide, Chemotherapeutika (Chlorambucil, Bendamustin), Ibrutinib, Venetoclax, oder Anti-CD20-Antikörper verabreicht werden (4).

Zusammenfassend richtet sich die Therapieempfehlung für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL nach verschiedenen Faktoren wie dem Allgemeinzustand, genetischen Risikofaktoren sowie dem Alter des Patienten und erfordert eine individualisierte Therapieentscheidung. Dabei können neuartige Wirkstoffe, zu denen Anti-CD20-Antikörper oder Signalweginhibitoren gehören, mit Chemotherapeutika kombiniert werden.

Therapeutischer Bedarf bei nicht vorbehandelten Patienten

Trotz der Verfügbarkeit neuartiger Wirkstoffe und dem indolenten Krankheitsverlauf bleibt die CLL auch gegenwärtig unheilbar und stellt für den Patienten eine große psychische und körperliche Belastung dar. Die primären Ziele der Erstlinientherapie bestehen in einer guten Krankheitskontrolle durch eine langanhaltende Remission, sodass das Ausmaß der Symptome auf ein Minimum begrenzt wird. Betroffenen Patienten soll ein möglichst langes und progressionsfreies Überleben mit hoher Lebensqualität ermöglicht werden.

Bei älteren Patienten mit CLL treten verstärkt Komorbiditäten auf, deren Häufigkeit, Schweregrad und Bandbreite mit steigendem Alter zunehmen. Infolge dieser Begleiterkrankungen aber auch durch altersbedingte physiologische Veränderungen und psychische Einschränkungen weist dieses Patientenkollektiv eine höhere Morbidität und Mortalität auf. Die Multimorbidität bedingt zudem die Einnahme mehrerer Medikamente, welche durch etwaige Neben- und Wechselwirkungen eine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen (35). Darüber hinaus ist das Immunsystem betroffener Patienten einerseits durch das fortgeschrittene Alter geschwächt und andererseits durch krankheitsbedingte Fehlfunktion nicht mehr in der Lage, ausreichend auf etwaige Infektionen zu reagieren (36). Für eine optimierte CLL-Therapie ist daher eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und Adhärenz von entscheidender Bedeutung.

In der Erstlinientherapie sind gegenwärtig auch Chemoimmuntherapien empfohlen. Diese sind grundsätzlich wirksam, können aber eine sehr hohe Toxizität aufweisen. Insbesondere die Kombinationstherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab kann mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Myelosuppression, das heißt (febrile) Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie und Autoimmunzytopenien verbunden sein. Darüber hinaus wurden vor allem bei Patienten im Alter von > 65 Jahren schwere Infektionskomplikationen (Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad ≥ 3) beobachtet (37). Zudem kann ein Zytokin-Release-Syndrom auftreten, das unter anderem mit Fieber, Fatigue, Durchfall und Erbrechen einhergeht (4, 25, 38-40). Aufgrund der ausgeprägten Zytotoxizität und den häufig zu beobachtenden schweren Infektionen ist dieses Therapieregime im gegenwärtigen Versorgungsalltag daher nur für junge Patienten und Patienten mit gutem Allgemeinzustand indiziert. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass Patienten mit einer del(17p) eine sehr kurze Ansprechdauer auf dieses Therapieregime zeigen (41). Auch die regelhaft angewandte Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab, welche primär für Patienten im fortgeschrittenen Alter oder mit reduziertem Allgemeinzustand empfohlen wird, kann zu schweren Infektionen und zytotoxischen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Myelosuppression oder Neutropenie führen. Diese können eine Dosisreduktion oder Abbruch der CLL-Therapie erfordern und zu einem reduzierten Behandlungserfolg führen (4, 40-43). Zudem weisen Patienten mit unmutierten IGHV-Genen, die mit BR therapiert werden, gegenüber Patienten mit mutierten IGHV-Genen ein verkürztes progressionsfreies Überleben auf (44).

Der Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab kann mit infusionsbedingten Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl verbunden sein. Darüber hinaus kann unter Rituximab eine langfristige B-Zelldepletion mit den entsprechenden Konsequenzen für Immunstatus und Impfansprechen sowie das Zytokin-Release-Syndrom auftreten, was zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen kann (4).

Neben BR wird weiterhin eine Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingesetzt. Auch hier können schwere Nebenwirkungen wie infusionsbezogene Reaktionen, Neutropenie und Myelosuppression auftreten (4, 45, 46).

Neben den infusionsbedingten Reaktionen hat die intravenöse Applikationsform von Chemoimmuntherapien einen weiteren Nachteil. Insbesondere für gebrechliche Patienten, die weniger mobil sind, stellt der häufige Weg zum niedergelassenen Arzt oder in die Klinik eine zusätzliche Belastung dar und ist sowohl mit zeitlichem als auch finanziellem Aufwand verbunden.

Neben Chemoimmuntherapien haben neuartige, orale Signalweginhibitoren an Bedeutung gewonnen und werden in den Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften für die Erstlinientherapie der CLL empfohlen. Im Gegensatz zu Chemotherapeutika und Anti-CD20-Antikörpern haben sie den Vorteil, dass Patienten sie selbstständig einnehmen können. Hierzu gehören Venetoclax, Idelalisib, Ibrutinib und Acalabrutinib. Venetoclax inhibiert durch seine blockierenden Eigenschaften das antiapoptotische Bcl-2-Protein in B-Lymphozyten und leitet somit deren Apoptose ein. Es kann in der Erstlinientherapie und als Kombinationstherapie mit Obinutuzumab für unterschiedliche Patientenpopulationen eingesetzt werden. Zu den Nebenwirkungen von besonderem klinischen Interesse gehören febrile Neutropenie, Pneumonie und hämolytische Anämie. Wird Venetoclax nicht adäquat aufdosiert, kann zudem ein teils fatales Tumorlysesyndrom auftreten (4, 41, 47). Dabei werden durch die rasche Zerstörung der Tumorzellen große Mengen von intrazellulären Metaboliten in den Blutkreislauf freigesetzt, die zu einer Stoffwechsellage führen können (48).

Für Patienten mit del(17p) oder TP53-Mutation ist in Europa außerdem Idelalisib in der Erstlinientherapie für Patienten mit CLL zugelassen. Idelalisib hemmt als PI3K-Inhibitor die Proliferation von B-Lymphozyten. Initiale Studienergebnisse weisen darauf hin, dass infektionsbedingte Todesfälle durch Idelalisib verursacht werden können. Weiterhin konnten im klinischen Studienprogramm schwere Diarrhöen und Colitis, Infektionen, hepatozelluläre Schädigungen und Neutropenie beobachtet werden (4, 49).

BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib und Acalabrutinib blockieren die durch den B-Zellrezeptor-vermittelten Überlebensmechanismen der malignen B-Lymphozyten und induzieren somit deren Apoptose. Gemäß den deutschen und europäischen Leitlinien können BTK-Inhibitoren für alle relevanten Patientenpopulationen in der Erstlinientherapie der CLL eingesetzt werden (4, 9, 23). Sie sind gegenüber klassischen Chemoimmuntherapien hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen, das heißt bei den Patienten konnte eine bessere Kontrolle der Erkrankung sowie in Teilpopulationen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens beobachtet werden (44, 50-53). Dennoch brechen viele Patienten 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 (57, 58). Das Patientenkollektiv der CLL weist aufgrund des fortgeschrittenen Alters oft bereits bei Initiierung der Erstlinientherapie eine hohe Anzahl kardialer Komorbiditäten auf (59, 60).

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen von Ibrutinib zählen kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und Infektionen. 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 (58, 61-65).

Da ältere und vor allem multimorbide Patienten häufig unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden, muss bei der Gabe von Ibrutinib eine sorgfältige Risikoabwägung erfolgen. Zwar können Medikamente zur Kontrolle der kardialen Arrhythmien verabreicht werden, jedoch mit dem Risiko, weitere Nebenwirkungen (z. B. Blutungsneigung) zu verursachen (66). Kontinuierlich verabreichte BTK-Inhibitoren, die teilweise über Jahre hinweg verabreicht werden, sollten für den Patienten gut verträglich sein. Acalabrutinib als BTK-Inhibitor der zweiten Generation zeigt ein verbessertes Sicherheitsprofil. Auch unter Acalabrutinib treten jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen auf, zu denen unter anderem Kopfschmerzen, Pneumonien, sekundäre Primärtumore und Thrombozytopenien und Blutungen gehören. Zudem sollte gemäß der Fachinformation die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpeninhibitoren vermieden werden, da diese den *pondus hydrogenii* (pH)-Wert im Magen erhöhen und daraus resultierend die Löslichkeit und der Wirkspiegel von Acalabrutinib signifikant verringert wird (53, 67).

Zusammenfassend besteht, trotz der Verfügbarkeit von verschiedenen Chemoimmuntherapien und neuartigen Substanzen, ein therapeutischer Bedarf für nicht vorbehandelte Patienten mit CLL. Vor allem Patienten mit genetischen Risikofaktoren stehen eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Es fehlt an wirksamen, nebenwirkungsarmen Therapien für ein breites Patientenkollektiv, die dem Patienten ein gutes Ansprechen, eine langanhaltende Remission und somit möglichst lange Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs ermöglichen. Gerade für das ältere Patientenkollektiv mit einer Vielzahl an Komorbiditäten ist eine gut verträgliche Therapie, die den Patienten nicht zusätzlich belastet, von hoher Relevanz. Dieser Bedarf an Therapien, die eine hohe Krankheitskontrolle bei guter Verträglichkeit gewährleisten, kann mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen nicht gedeckt werden.

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 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 (68, 69). 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 Off-Target-Effekte auf das Immunsystem reduzieren (70). Aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters der Patienten mit CLL leiden diese verstärkt an zusätzlich belastenden Komorbiditäten und erhöhter Infektanfälligkeit. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer gut verträglichen Therapieoption. Therapieassoziierte Toxizitäten, wie die für Chemoimmuntherapien übliche Myelosuppression, Neutropenie, schwere Infektionen und Blutungen belasten den Patienten und können einen Therapieabbruch bedingen (61-65). Zanubrutinib zeigt gegenüber BR eine bessere Krankheitskontrolle mit gleichzeitig weniger ausgeprägten Nebenwirkungen.

Im direkten Vergleich zu Ibrutinib weist Zanubrutinib eine verbesserte BTK-Selektivität, weniger Off-Target-Effekte als Ibrutinib und keine Dosis limitierenden Toxizitäten auf. Darüber 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 (57, 58). Weiterhin zeigt Zanubrutinib eine höhere Bioverfügbarkeit als Ibrutinib und eine verlängerte HWZ als Acalabrutinib (4 h vs. 1 h) (69, 71). Dies resultiert in einer anhaltend hohen therapeutischen Konzentrationen von Zanubrutinib im Plasma und den peripheren Zielorganen mit nahezu vollständiger BTK-Hemmung in Lymphknotenbiopsien (69). 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 (72).

Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet nicht vorbehandelten Patienten mit CLL die Möglichkeit auf eine gut verträgliche, sehr wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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 (5). 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, 73).

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 Pflage tage aufgeschlüsselt. Demnach waren 87,67 % der Patienten ≥ 60 Jahre alt (74, 75). 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, 6).

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 64,48 % bzw. 35,52 % an weiblichen Patientinnen mit CLL (74, 75).

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 Jahr 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 (74, 76).

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 %	
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: (74, 76)					

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: Bevölkerungsvorausrechnungen 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: (74, 76)</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, 74)

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^b
Zanubrutinib	Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL: 3.644 - 3.652 Teilpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind: 877 - 907 ^c	Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL: 3.193 - 3.200 Teilpopulation der therapiebedürftigen, erwachsenen Patienten nicht vorbehandelter CLL, die nicht FCR-geeignet sind: 768 - 795 ^c
<p>a: Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis des Anteils der GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 88,03 % und unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten in den Teilpopulationen zwischen GKV und PKV vergleichbar ist, ermittelt. Die Berechnung des GKV-Anteils in Höhe von 87,63 % erfolgte unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 84.079.811 (Stichtag 30.06.2022) sowie 73.675.956 (Stichtag 01.07.2022) gesetzlich Versicherte.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt und basieren auf ungerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen wurden von Microsoft Excel kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet dargestellt. Eventuelle Abweichungen bei der Aufsummierung der Patientenzahlen sind rundungsbedingt.</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustands und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (77-79)</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.

Das Anwendungsgebiet schließt therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein. In einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Erstlinientherapie der CLL hat der G-BA die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation für das Jahr 2019 festgelegt (80). Diese Anzahl dient als Grundlage für die weiteren Berechnungen in dem vorliegenden Dossier.

Anzahl nicht vorbehandelter Patienten mit CLL

GKV-Patienten im Anwendungsgebiet

Im Jahr 2019 betrug die Anzahl der GKV-Patienten in der Erstlinientherapie gemäß G-BA 3.090 Personen (80). Auf Grundlage dieser Anzahl erfolgte, wie für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung (Abschnitt 3.2.3), eine Fortschreibung in das Jahr 2023. Es wurde die Annahme getroffen, dass sowohl bei der Gesamtheit der Erkrankten als auch bei den therapiebedürftigen, nicht vorbehandelten Patienten mit CLL der Großteil ≥ 60 Jahre alt ist. Entsprechend wurde für die untere Spanne eine jährliche prozentuale Steigerung von 0,47 % (Tabelle 3-6) und für die obere Spanne eine jährliche prozentuale Steigerung von 0,50 % (Tabelle 3-7) angenommen.

Die Spannen wurden anschließend wie folgt berechnet:

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

Daraus resultieren unter Berücksichtigung einer Fortschreibung beginnend ab 2019 für das Jahr 2023 entsprechend 3.193 bis 3.200 GKV-Patienten, die eine Erstlinientherapie der CLL benötigen (77).

Patienten im Anwendungsgebiet

Die Anzahl der GKV-Versicherten beträgt gemäß verfügbarer Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auf 73.675.956 (Stichtag 01.07.2022) von 84.079.811 (Stichtag 30.06.2022) Personen in der Gesamtbevölkerung und entspricht einem Anteil 87,63 % (77-79). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Grundlage des Anteils der GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation und unter der Annahme ermittelt, dass der Anteil der Patienten mit CLL in der GKV und der privaten Krankenversicherung (PKV) vergleichbar ist. Für das Jahr 2023 erschließen sich daraus insgesamt 3.644 bis 3.652 Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie (77).

Berechnung der Teilpopulationen

Im klinischen Versorgungsalltag und gemäß aktueller deutscher bzw. europäischer Leitlinien zur Behandlung der CLL, werden Patienten in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, dem Vorliegen etwaiger Komorbiditäten oder genetischer Risikofaktoren in verschiedene Patientengruppen mit definierten Therapieoptionen eingeordnet (4, 9, 23). In diesem Kontext hat der G-BA in einem vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren die Zuordnung der Patienten in entsprechende Teilpopulationen aktualisiert und neben den genetischen Risikofaktoren del(17p)/TP53 erstmalig auch den Mutationsstatus der IGHV-Gene als relevant für die Therapieentscheidung anerkannt (81). Neben den genetischen Risikofaktoren sind darüber hinaus das Alter, der Allgemeinzustand und Komorbiditäten ausschlaggebend für eine Therapieentscheidung (Abschnitt 3.1.2). In Anlehnung an das Beratungsgespräch vom 15.02.2022 (Beratungsanforderung 2021-B-433) werden nicht vorbehandelte Patienten mit CLL aufgrund unterschiedlicher Therapieempfehlungen folgendermaßen definiert:

- Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL
 - Teilpopulation der therapiebedürftigen, erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahre, die anhand ihres Allgemeinzustands und ihrer Komorbiditäten für eine Erstlinientherapie mit FCR geeignet sind (Teilpopulation 1)
 - Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Teilpopulation 2) (34)

Auf Basis der Gesamtpopulation von 3.644 bis 3.652 Patienten bzw. 3.193 bis 3.200 GKV-Patienten, die eine Erstlinientherapie in der CLL erhalten, erfolgte anschließend die Bestimmung der Teilpopulation 2. Für die Herleitung der Patientenzahlen wurde zu Beginn eine nicht-systematische Recherche in MEDLINE® (Pubmed) vorgenommen (Stand: 15.10.2022). In dieser Suche konnten zwei geeignete Publikationen zur Herleitung der Zielpopulation identifiziert werden (33, 82). Im ersten Schritt wird zunächst der Anteil an Patienten mit gutem bzw. schlechtem Allgemeinzustand ermittelt, um Aussagen zum Anteil FCR-geeigneter bzw. FCR-ungeeigneter Patienten an der Gesamtpopulation der Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie treffen zu können.

In der Studie von Zoellner et al. zur Versorgungslandschaft für die CLL in Deutschland, wurde unter anderem der Allgemeinzustand von therapiebedürftigen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben (82). Vergleichbar mit der DGHO-Leitlinie erfolgte dabei eine kategoriale Einteilung der Patienten nach gutem („go go“), reduziertem („slow go“) und schlechtem („no go“) Allgemeinzustand. Sowohl die aktuellen Leitlinien der DGHO als auch der AWMF ziehen für die Bewertung des Allgemeinzustand anhand von Komorbiditäten die CIRS heran (4, 23). In der vorliegenden Publikation wurde die kategoriale Einteilung der Patienten anhand des ECOG-PS durchgeführt, wodurch es zu Unsicherheiten in der Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext kommen kann. Zudem erfolgte eine Einteilung der Patienten nach Altersgruppen von < 67 Jahren bzw. > 67 Jahren.

Da sich die überwiegende Mehrheit der therapiebedürftigen Patienten mit CLL im fortgeschrittenen Alter befindet (Abschnitt 3.2.3), wurden zunächst die Daten aus der Publikation zu Patienten im Alter von > 67 Jahre herangezogen. Die in der Publikation festgesetzte Altersgrenze entspricht näherungsweise den Vorgaben des G-BA (≥ 65 Jahre) und Empfehlungen der DGHO (> 65 Jahre) hinsichtlich der Einteilung für geeignete Therapieoptionen. In der Studie nahmen insgesamt 402 Patienten teil, von denen 180 Patienten < 67 Jahre und 222 Patienten > 67 Jahre alt waren. Dies entspricht einem prozentualen Anteil in den beiden Altersgruppen von jeweils 44,8 % (< 67 Jahre) bzw. 55,2 % (> 67 Jahre).

Im nächsten Schritt wurde die prozentuale Verteilung der beiden Altersgruppen auf die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib mit folgender Rechnung übertragen:

$$\text{Anzahl } > 67 \text{ Jahre} = \text{Anzahl Patienten Anwendungsgebiet} * 55,2 \%$$

Ausgehend von 3.644 bis 3.652 Patienten bzw. 3.193 bis 3.200 GKV-Patienten ergibt sich jeweils eine Anzahl von 2.012 bis 2.017 (gesamt) und 1.763 bis 1.767 Patienten (GKV) im Alter von > 67 Jahren (77).

Die DGHO weist in ihrer CLL-Leitlinie auch darauf hin, dass dem Allgemeinzustand für die Therapiewahl eine höhere Bedeutung zugeschrieben wird als dem Alter. So kommen gemäß DGHO-Leitlinie Patienten mit reduziertem („slow go“) und schlechtem („no go“) Allgemeinzustand unabhängig vom Alter für eine Therapie mit FCR nicht in Frage (4). Entsprechend wurden aus der vorliegenden Publikation zusätzlich Daten zum Allgemeinzustand der Patienten im Alter von < 67 Jahre herangezogen. Auf Basis der zugrundeliegenden Publikation wurde der prozentuale Anteil der Patienten mit reduziertem und schlechtem Allgemeinzustand für diese Altersgruppe berechnet. Für diejenigen Patienten mit unbekanntem Allgemeinzustand, wurde die Annahme getroffen, dass diese sich auf die verschiedenen Allgemeinzustände verteilen wie die restlichen Patienten.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit reduziertem („slow go“) und schlechtem („no go“) Allgemeinzustand wurde wie folgt berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Slow go/no go} = \\ 100 \% \div (\text{Anteil \% slow go} + \text{no go} + \text{unbekannt}) * (\text{Anteil \% slow go} + \text{no go}) \end{aligned}$$

Auf Grundlage dieser Berechnung ergibt sich ein Anteil von 21,1 % an Patienten im Alter von < 67 Jahren mit reduziertem bzw. schlechtem Allgemeinzustand.

Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib < 67 Jahre mit reduziertem („slow go“) und schlechtem („no go“) Allgemeinzustand erfolgte mit nachstehender Rechnung:

$$\text{Anzahl slow go/no go } < 67 \text{ Jahre} = (\text{Anzahl Patienten Anwendungsgebiet} * 21,1 \%) * 44,8 \%$$

Dies entspricht unter Berücksichtigung der Zielpopulation einer Spanne von 344 bis 345 Patienten < 67 Jahre mit reduziertem („slow go“) und schlechtem („no go“) Allgemeinzustand. In der GKV ergibt sich ein Anteil von 302 Patienten < 67 Jahre mit reduziertem („slow go“) und schlechtem („no go“) Allgemeinzustand (77).

In Summe resultieren aus den vorherigen Berechnungen insgesamt 2.357 bis 2.362 Patienten und 2.065 bis 2.070 GKV-Patienten im Alter von > 67 Jahren bzw. < 67 Jahre mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand.

Neben dem Allgemeinzustand spielen für die Therapiewahl außerdem genetische Risikofaktoren (*del(17p)/TP53* und IGHV-Status) eine wichtige Rolle. Patienten, die einen genetischen Risikofaktor aufweisen, sind gemäß G-BA weder der Teilpopulation 1 noch der Teilpopulation 2 zuzuordnen. Für die Herleitung der Zielpopulation (Teilpopulation 2) wurden daher im nächsten Schritt die Anteile der Patienten mit genetischen Risikofaktoren bestimmt.

Die internationale CLL-IPI-Arbeitsgruppe hat auf Basis einer systematischen Literaturrecherche eine Metaanalyse zur Bestimmung von wichtigen prognostischen Parametern für die CLL durchgeführt. Im Rahmen dieser Publikation wurden acht klinische Studien der Phase III mit etwa 3.500 nicht vorbehandelten Patienten mit CLL eingeschlossen. Von diesen acht Studien wurden sieben Studien in Europa durchgeführt, wovon vier der Studien unter der Führung der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) mit primär deutschen und österreichischen Teilnehmern stattfanden. Aufgrund des metaanalytischen Charakters und der Patientenpopulation in dieser Studie, ist eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in einem wesentlichen Maße gegeben. Im Rahmen der Metanalyse wurde unter anderem auch die Prävalenz von verschiedenen genetischen Risikofaktoren in der untersuchten Patientenpopulation, wie zum Beispiel *del(17p)*, eine *TP53*-Mutation oder der IGHV-Status erhoben. Die Untersuchungen ergaben, dass 7 % der Studienteilnehmer *del(17p)* bzw. 4 % eine *TP53*-Mutation sowie 60 % einen unmutierten IGHV-Status aufwiesen (33).

Im Folgenden dienen diese Ergebnisse als Datengrundlage für die Herleitung der Patienten mit genetischen Risikofaktoren. Die Berechnung des Anteils der Patienten, die mindestens einen genetischen Risikofaktor aufweisen, erfolgte folgendermaßen:

$$60 \% (\text{IGHV unmutiert}) + 40 \% * 4 \% (\text{TP53-Mutation}) = 61,60 \%$$

Entsprechend wurde für die obere Spanne die nachstehende Formel angewandt:

$$60 \% (\text{IGHV unmutiert}) + 40 \% * 7 \% (\text{del(17p)}) = 62,80 \%$$

Der Anteil nicht vorbehandelten Patienten mit CLL ohne genetische Risikofaktoren beträgt entsprechend 37,2 % bis 38,4 %.

$$\text{FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren} = (\text{Patienten} > 67 \text{ Jahre} + \text{Patienten slow go/no go} < 67 \text{ Jahre}) * \text{Anteil \% ohne genetische Risikofaktoren}$$

Bezogen auf die berechnete Summe an Personen im Alter von > 67 Jahren bzw. im Alter von < 67 Jahren mit reduziertem bzw. schlechtem Allgemeinzustand (slow go/ no go) ergeben sich 877 bis 907 Patienten in der Zielpopulation, die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind. In der GKV entspricht dieser Anteil 768 bis 795 Patienten (77).

Zusammenfassend ergeben sich für die GKV folgende Zahlen:

- 3.193 bis 3.200 therapiebedürftige Patienten mit CLL in der Erstlinie.
- 768 bis 795 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Zanubrutinib	Therapiebedürftige, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die nicht FCR-geeignet sind	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	768 - 795
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Patientenkollektiv, für das ein medizinischer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Teilpopulation an therapiebedürftigen Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die für eine Erstlinientherapie mit FCR nicht geeignet sind. Die entsprechenden Patientenzahlen wurden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzen für Zanubrutinib wurde auf Basis der zugeschnitten Teilpopulation der Studie SEQUOIA (Modul 4A) bewertet.

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) sowie die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.5) erfolgte anhand von Daten und Publikationen des ZfKD, DESTATIS und BMG sowie auf Basis eines vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahrens von Acalabrutinib. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE® (PubMed) unternommen und die daraus resultierenden Ergebnisse systematisch im Abschnitt 3.2.4 berichtet (Stand: 21.10.2022).

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020.
5. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
6. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
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, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
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-433. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL. 2022.

35. Kurt M, Akdeniz M, Kavukcu E. Assessment of Comorbidity and Use of Prescription and Nonprescription Drugs in Patients Above 65 Years Attending Family Medicine Outpatient Clinics. *Gerontology & geriatric medicine*. 2019;5:2333721419874274.
36. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood reviews*. 2018;32(5):387-99.
37. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.
38. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® 25 mg/ml (Fludarabin). Stand: November 2018. 2018.
39. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (Cyclophosphamid). Stand: März 2021. 2021.
40. Roche Registration GmbH. Fachinformation MabThera® i.v. 100 mg - 500 mg (Rituximab). Stand: August 2022. 2022.
41. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-87.
42. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
43. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: Dezember 2020. 2020.
44. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
45. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil). Stand: Juni 2022. 2022.
46. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® 25mg/ml (Obinutuzumab). Stand: Juli 2022. 2022.
47. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax). Stand: März 2022. 2022.
48. Lupusoru G, Ailincal I, Fratila G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupusoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5).
49. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig 100 - 150 mg Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September 2021. 2021.
50. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
51. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American journal of hematology*. 2019;94(12):1353-63.

52. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-43.
53. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2020;395(10232):1278-91.
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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(7):1554-64.
66. 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.
67. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib). Stand: November 2021. 2021.

68. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
69. 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.
70. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment Report Zanubrutinib (Brukinsa®). 2021.
71. 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.
72. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2022.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1076 – Acabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
74. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz für die CLL in Deutschland. 2022.
75. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2020. 2022.
76. 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>.
77. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Zielpopulation für Zanubrutinib. 2022.
78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-September 2022 [Stand: 01.09.2022]. 2022. Aufgerufen am: 20.10.2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistik/en/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_September_2022_bf.pdf.
79. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [Stand: 26.09.2022]. 2022. Aufgerufen am: 28.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=4A206E32EDDB4C954D51884927B27C3E.live732#616584>.
80. 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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8005/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-662_TrG.pdf.
82. Zoellner AK, Hohler T, Fries S, Bohme A, Kiewe P, Kellermann L, et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol.* 2016;95(6):853-61.

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 3-18 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 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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 nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x oder 2x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x täglich	365	1
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x täglich	365	1
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 2:</u> Tag 1 und 2 <u>Zyklen 3-7:</u> Tag 1	7	1
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x täglich	365	1
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1^a:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	9	1
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab				
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	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

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)
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (z. B. Bendamustin beta)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	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
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1 und 15	12	1
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1^a:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	9	1
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	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
<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: Die erste Dosis Obinutuzumab wird zwischen Tag 1 und Tag 2 aufgeteilt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 werden der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer basierend auf den Angaben der Fachinformationen sowie vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren 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 bzw. zweimal 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).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Ibrutinib wird in der Kombinationstherapie kontinuierlich als Tablette verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit. Bei der Anwendung von Ibrutinib in Kombination mit einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, Ibrutinib vor der Anti-CD20-Therapie anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird. Rituximab wird in der Kombinationstherapie mit Ibrutinib über sechs 28-Tage Zyklen verabreicht. Die ersten Gaben Rituximab erfolgen dabei an Tag 1 und 2 in Zyklus 2 und anschließend an Tag 1 der fünf nachfolgenden Zyklen (2-4).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Ibrutinib wird in der Kombinationstherapie kontinuierlich als Tablette verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit. Bei der Anwendung von Ibrutinib in Kombination mit einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, Ibrutinib vor der Anti-CD20-Therapie anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird. Obinutuzumab wird im ersten von sechs 28-Tage Zyklen an Tag 1 und 2 verabreicht sowie an Tag 8 und 15. In den Zyklen 2 bis 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an Tag 1 (2, 3, 5).

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, 6-8).

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, 9).

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Die Kombinationstherapie ClbObi wird über sechs 28-Tage Zyklen durchgeführt. Chlorambucil wird in allen Zyklen an den Tagen 1 und 15 gegeben. Obinutuzumab wird im ersten Zyklus an Tag 1 und 2 sowie an Tag 8 und 15 verabreicht. In den Zyklen 2 bis 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an Tag 1 (3, 5, 8, 10, 11).

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 (3, 4, 8, 10, 11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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 nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x oder 2x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Ibrutinib			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x täglich	365
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x täglich	365
Rituximab (Truxima®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 2:</u> Tag 1 und 2 <u>Zyklen 3-7:</u> Tag 1	7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich 1x täglich	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1^a:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	9
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab			
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	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
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin (z. B. Bendamustin beta)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	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 Obinutuzumab			
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1 und 15	12
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		In 28-Tage Zyklen: <u>Zyklus 1^a:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	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
<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: Die erste Dosis Obinutuzumab wird zwischen Tag 1 und Tag 2 aufgeteilt. 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 3-13 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 3-13: 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 nicht vorbehandelter CLL	365	320 mg 1x täglich oder 160 mg 2x täglich	116.800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Rituximab (Truxima®)		7	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 50 mg/m ² Tag 2: 325 mg/m ² <u>Zyklen 3-7:</u> Tag 1: 500 mg/m ²	5.462,5 mg ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		8	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1: 1.000 mg	8.000 mg
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab				
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	18	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2, 3: 25 mg/m ²	855 mg ^a
Cyclophosphamid (Endoxan)		18	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2, 3: 250 mg/m ²	8.550 mg ^a
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 ^a
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (z. B. Bendamustin beta)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	12	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 2: 90 mg/m ²	2.052 mg ^a
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 ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	12	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 15: 0,5 mg/kg	462 mg ^a
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		9	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg <u>Zyklen 2-6:</u> Tag 1: 1.000 mg	8.000 mg
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	12	<u>Zyklen 1-6:</u> Tag 1, 15: 0,5 mg/kg	462 mg ^a
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 ^a
<p>a: 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) (12). Die Berechnung der KOF erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al., 1916 (13).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 (13). 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 (12). Daraus ergibt sich gemäß der untenstehenden Formel eine durchschnittliche KOF von 1,9 m²:

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

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 mg x 365 Tage = 116.800 mg oder 2 x 160 mg x 365 Tage = 116.800 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 mg x 365 Tage = 153.300 mg).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab

Ibrutinib wird in der Kombinationstherapie 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 in der Kombinationstherapie mit Rituximab 153.300 mg (420 mg x 365 Tage = 153.300 mg).

Die Gabe von Rituximab erfolgt an Tag 1 in Zyklus 2 in einer Dosis von 50 mg/m² KOF, an Tag 2 in Zyklus 2 in einer Dosis von 325 mg/m² KOF und an Tag 1 der fünf nachfolgenden Zyklen in einer Dosis von 500 mg/m² KOF (2-4). Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Ibrutinib 5.426,5 mg ((50 mg/m² KOF + 325 mg/m² KOF + (5 x 500 mg/m² KOF)) x 1,9m² = 5.426,5 mg).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Ibrutinib wird in der Kombinationstherapie kontinuierlich einmal täglich in einer Dosierung von 420 mg als Tablette verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit. Der Jahresverbrauch an Ibrutinib beträgt in der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab 153.300 mg (420 mg x 365 Tage = 153.300 mg).

Obinutuzumab wird in einer Dosis von 1.000 mg im ersten Zyklus an Tag 1 sowie an Tag 8 und 15 verabreicht. Die erste Dosis Obinutuzumab wird zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt. In den Zyklen zwei bis sechs erfolgt die Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab jeweils an Tag 1 (2, 3, 5). Der Jahresverbrauch an Obinutuzumab beträgt in der Kombinationstherapie mit Ibrutinib $8.000 \text{ mg} ((100 \text{ mg} + 900 \text{ mg}) + (1.000 \text{ mg} \times 7 \text{ Tage}) = 8.000 \text{ mg})$.

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 $855 \text{ mg} ((25 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 18 \text{ Tage}) \times 1,9 \text{ m}^2 = 855 \text{ mg})$.

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 $8.550 \text{ mg} ((250 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 18 \text{ Tage}) \times 1,9 \text{ m}^2 = 8.550 \text{ mg})$.

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) in einer Dosis von 375 mg/m^2 KOF und ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 500 mg/m^2 KOF gegeben. Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie FCR $5.462,5 \text{ mg} ((375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} + (500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 5 \text{ Tage})) \times 1,9 \text{ m}^2 = 5.462,5 \text{ mg})$ (4, 6-8).

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 90 mg/m^2 KOF. Der Jahresverbrauch an Bendamustin beträgt in der Kombinationstherapie mit Rituximab $2.052 \text{ mg} ((90 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 12 \text{ Tage}) \times 1,9 \text{ m}^2 = 2.052 \text{ mg})$.

Rituximab wird im ersten Zyklus an Tag 0 (Tag vor dem ersten Behandlungszyklus) in einer Dosis von 375 mg/m^2 KOF und ab dem zweiten Zyklus an Tag 1 in einer Dosis von 500 mg/m^2 KOF gegeben. Der Jahresverbrauch an Rituximab beträgt in der Kombinationstherapie mit Bendamustin $5.462,5 \text{ mg} ((375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} + (500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 5 \text{ Tage})) \times 1,9 \text{ m}^2 = 5.462,5 \text{ mg})$ (4, 9, 14-16).

Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

Die Kombinationstherapie ClbObi wird über sechs 28-Tage Zyklen durchgeführt.

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

Obinutuzumab wird in einer Dosis von 1.000 mg im ersten Zyklus an Tag 1 sowie an Tag 8 und 15 verabreicht. Die erste Dosis Obinutuzumab wird zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt. In den Zyklen zwei bis sechs erfolgt die Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab jeweils an Tag 1. Der Jahresverbrauch an Obinutuzumab beträgt in der Kombinationstherapie mit Chlorambucil 8.000 mg $((100 \text{ mg} + 900 \text{ mg}) + (1.000 \text{ mg} \times 7 \text{ Tage}) = 8.000 \text{ mg})$ (3, 5, 8, 10, 11).

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 $(0,5 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} \times 12 \text{ Tage} = 462 \text{ mg})$.

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 $((375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} + (500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 5 \text{ Tage})) \times 1,9 \text{ m}^2 = 5.462,5 \text{ mg})$ (3, 4, 8, 10, 11).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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		
Ibrutinib		
Ibrutinib (Imbruvica®)	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^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 in Kombination mit Rituximab		
Ibrutinib (Imbruvica®)	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913 1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b] 1.691,35 € [1,77 € ^a ; 84,18 € ^b]
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		
Ibrutinib (Imbruvica®)	5.852,87 € Imbruvica®, 420 mg, 28 Filmtabletten, PZN: 14332898	5.851,10 € [1,77 € ^a ; - ^b]
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	2.649,21 € Gazyvaro®, 1.000 mg, 1 Stk., Infusionslösungskonzentrat, PZN: 10048686	2.647,44 € [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 118,50 € Fludarabin Accord, 50 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Inj./Inf. L., PZN: 11123929	519,64 € [1,77 € ^a ; 25,41 € ^b] 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 ; 9,12 € ^b]
Rituximab (Truxima®)	717,18 € Truxima®, 100 mg, 2 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728913 1.777,30 € Truxima®, 500 mg, 1 Stk., Konz. z. Herst. e. Infusionslösung, PZN: 12728936	681,91 € [1,77 € ^a ; 33,50 € ^b] 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
Bendamustin in Kombination mit Rituximab		
Bendamustin (z. B. Bendamustin beta)	570,13 € Bendamustin beta, 180 mg, 1 Stk., Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg., PZN: 7587089	541,84 € [1,77 € ^a ; 26,52 € ^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]
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		
Chlorambucil (Leukeran [®])	36,54 € Leukeran [®] , 2 mg, 50 Filmtabletten, PZN: 00461126	33,37 € [1,77 € ^a ; 1,40 € ^b]
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	2.649,21 € Gazyvaro [®] , 1.000 mg, 1 Stk., Infusionslösungskonzentrat, PZN: 10048686	2.647,44 € [1,77 € ^a ; - ^b]
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]
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 3-14 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 (17).

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 € (18).

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 (19).

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 3-15 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 3-15: 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 nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ibrutinib				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter 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
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib (Imbruvica®) Rituximab (Truxima®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
Rituximab (Truxima®)		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1x pro Gabe	7
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)		1x pro Gabe	7	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern		1x pro Gabe	7	
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib (Imbruvica®) Obinutuzumab (Gazyvaro®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5x 4 mg)	2x (vor Gabe an Tag 1 und 2 in Zyklus 1)	2
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	2x (vor Gabe an Tag 1 und 2 in Zyklus 1)	2
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	2x (vor Gabe an Tag 1 und 2 in Zyklus 1)	2
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	9	

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
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab				
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto-statikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto-statikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
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		
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin (z. B. Bendamustin beta)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto-statikahaltigen 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	

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 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
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab				
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test: HBsAg	1x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5x 4 mg)	2x (vor Gabe an Tag 1 und 2 in Zyklus 1)	2
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	2x (vor Gabe an Tag 1 und 2 in Zyklus 1)	2
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	2x (vor Gabe an Tag 1 und 2 in Zyklus 1)	2
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	9

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®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 3-15 stammen aus den jeweiligen Fachinformationen sowie aus den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CLL (1-9, 20).

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 (8, 20).

Wirkstoffe der zweckmäßigen 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 zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden (8, 20).

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 zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden (3, 8).

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 zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren dargestellt (3, 8).

Obinutuzumab

Unter der Behandlung mit Obinutuzumab kann es ebenfalls zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen (5). Daher ist vor Einleitung einer Therapie mit Obinutuzumab 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 zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden (3, 21, 22).

Insbesondere während der ersten Infusion von Obinutuzumab kann es zu infusionsbedingten Reaktionen, die mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, kommen. Die Verabreichung von intravenösen Kortikosteroiden sowie oralen Analgetika/Antipyretika und Antihistaminika im ersten Behandlungszyklus wirken dagegen präventiv (5). Beispielhaft werden hier die Kosten für das Kortikosteroid Dexamethason, das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren dargestellt (3, 21, 22).

Hilfstaxe

Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin sowie die Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Obinutuzumab fallen zusätzlich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (23). Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin fallen die Kosten zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Für die Anti-CD20-Antikörper werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen.

Für den Wirkstoff Chlorambucil fallen neben den Arzneimittelkosten keine zusätzlichen GKV-Kosten an (11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: 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 Injektionslsg., PZN: 14039916	16,32 €
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	
z. B. PARACETAMOL Sophien, 500 mg Tabletten, PZN: 01679407	1,34 €
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 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-16 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) (17, 23, 24).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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 nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Ibrutinib			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab			
Ibrutinib (Imbruvica®) Rituximab (Truxima®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
Rituximab (Truxima®)		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	497,00 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Ibrutinib (Imbruvica®) Obinutuzumab (Gazyvaro®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €

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
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5x 4 mg)	14,68 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	16,32 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	639,00 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab			
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	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 beta) Rituximab (Truxima®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risiko- faktoren und die nicht FCR-geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zyto- statikahaltigen Lösung	972,00 €
		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 Obinutuzumab			
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risiko- faktoren und die nicht FCR-geeignet sind	keine	-
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5x 4 mg)	14,68 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	16,32 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2x 500 mg)	1,34 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	639,00 €

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
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil (Leukeran [®])	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risiko- faktoren und die nicht FCR-geeignet sind	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 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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 nicht vorbehandelter CLL	75.284,54 €	11,40 €	-	75.295,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Ibrutinib					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	76.273,27 €	11,40 €	-	76.284,67 €
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	76.273,27 €	- ^a	-	76.273,27 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^b	45,38 €	497,00 €	20.511,05 €
Gesamt		96.784,32 €			
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	76.273,27 €	- ^a	-	76.273,27 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		23.799,96 €	43,74 €	639,00 €	24.482,70 €
Gesamt		100.755,97 €			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab					
Fludarabin (z. B. Fludara®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne genetische Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität FCR-geeignet sind	1.893,84 € ^c	-	1.458,00 €	3.351,84 €
Cyclophosphamid (Endoxan)		220,17 €	-	1.458,00 €	1.678,17 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^b	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt					
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin (z. B. Bendamustin beta)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	6.502,08 €	-	972,00 €	7.474,08 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^b	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt					
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	166,85 €	-	-	166,85 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		21.179,52 €	43,74 €	639,00 €	21.862,26 €
Gesamt					
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht FCR-geeignet sind	166,85 €	-	-	166,85 €
Rituximab (Truxima®)		19.968,67 € ^b	45,38 €	426,00 €	20.440,05 €
Gesamt					

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: Die Kosten der zusätzlichen GKV-Kosten für die Positionen HBV-Test HBsAg-Status (5,50 €) und HBcAk-Status (5,90 €) fallen nur einmal pro Kombinationstherapie ein. Die Kosten sind bei der Kombinationstherapie mitberücksichtigt.</p> <p>b: 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>c: 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. Herst. e. Inj./Inf.L. (Accord) (1 Stk. pro Packung).</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 innerhalb der Population der Patienten mit CLL, die erstmalig therapiebedürftig werden, wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 3.193 bis 3.200 geschätzt. Grundsätzlich steht Zanubrutinib allen Patienten der Zielpopulation 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 SEQUOIA bei 11,6 % Prozent (25). 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.

Eine Studie zur Patientenpräferenz in der Erstlinientherapie bei CLL zeigt, dass eine Verbesserung der progressionsfreien Überlebensrate den größten Einfluss auf die Therapieentscheidung der Patienten hat. Weiterhin geht aus dieser Studie hervor, dass Patienten eine oralverabreichte, gut verträgliche Therapie mit günstigem Nebenwirkungsprofil (alternativ zu günstigem Nebenwirkungsprofil: geringerem Risiko von Nebenwirkungen) bevorzugen. Jedoch akzeptieren die Patienten ein höheres Risiko für Nebenwirkungen für eine verbesserte progressionsfreie Überlebensrate, bei der Therapiewahl (26). Aufgrund der spezifischen, langanhaltenden Wirksamkeit und sehr guten Verträglichkeit unter der oralen Therapie mit Zanubrutinib, ist davon auszugehen, dass CLL Patienten eine Erstlinientherapie 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 zVT sind den Fachinformationen und Tragenden Gründen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren entnommen (1-9, 11, 20, 27). 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 des EBM-Katalogs (17, 18, 24). Die Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen stammen aus der Fachinformation von Zanubrutinib und dem Studienbericht der Studie SEQUOIA (1, 25).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8005/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-662_TrG.pdf.
4. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab). Stand August 2022. 2022.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® 25mg/ml (Obinutuzumab). Stand: Juli 2022. 2022.
6. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (Cyclophosphamid). Stand: März 2021. 2021.
7. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fludara® 25 mg/ml (Fludarabin). Stand: November 2018. 2018.
8. 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, Monotherapie, Erstlinie). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7577/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_TrG.pdf.
9. betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Bendamustin beta 180 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: November 2020. 2020.
10. 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.
11. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil). Stand: Juni 2022. 2022.
12. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
13. 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.
14. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.

15. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28.
16. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3209-16.
17. 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>.
18. 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.
19. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Zanubrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie. 2022.
20. 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.
21. 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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
22. 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, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie). 2021. Aufgerufen am: 27.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7578/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593_TrG.pdf.
23. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2022.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: Q4 2022. 2022.
25. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie SEQUOIA. 2022.
26. 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.

27. 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Aufgerufen am: 05.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.

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 3-19 aufgeführt.

Tabelle 3-19: 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 3-20: 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-Liste) - 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 3-21: 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 Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</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 Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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 BUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)“	ja
2.	HBV-Test: HBcAk	„Vor Beginn der Behandlung mit BUKINSA 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 3-22, 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 3-22 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.