

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Duvelisib (Copiktra®)*

Secura Bio Limited

### **Modul 3 A**

*Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.*

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

Stand: 01.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	103

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei CLL .....	10
Tabelle 3-2: Diagnostik der CLL .....	13
Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung nach Binet.....	14
Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung nach Rai .....	14
Tabelle 3-5: Inzidenz der CLL für Deutschland 2022 .....	26
Tabelle 3-6: Prävalenz der CLL für Deutschland 2018 .....	26
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose der CLL in Deutschland .....	28
Tabelle 3-8: Jahresprävalenz der Therapielinien .....	31
Tabelle 3-9: Jahresprävalenz der Therapielinien extrapoliert auf die GKV-Bevölkerung .....	31
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-11: Literaturrecherche zu CLL-Patienten mit im Median/Mittel mindestens 2 Vortherapien.....	33
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland.....	35
Tabelle 3-13: Anzahl der CLL-Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien .....	36
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	75
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-23: Anpassungen der Copiktra <sup>®</sup> -Dosis und Management von Toxizitäten .....	89
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur ..	100
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	104

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität .....	17
Abbildung 3-2: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C91 – C95 .....	25
Abbildung 3-3: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95 nach Geschlecht, Deutschland 2017 – 2018 .....	25
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 2017 – 2018 .....	27
Abbildung 3-5: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Datenbasis 2018 .....	27
Abbildung 3-6: Definition der Therapielinien. ....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ANC	Absolute Neutrophil Count
ALT	Alaninaminotransferase
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartataminotransferase,
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCL2	Anti-B-Cell-Lymphoma-2-Protein
BR	Bendamustin und Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosin Kinase
CD	Cluster of differentiation
ClbR	Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DDD	Defined daily dose
del17p	Deletion 17p
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DRESS	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FCR	Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV-SV	Spitzenverbandbund der Krankenkassen
HBV	Hepatitis-B-Virus
Ig	Immunglobulin
IgHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
iNHL	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PLCG2	1-Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphat Phosphodiesterase gamma-2
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch Institut
SCT	Stem cell transplantation (Stammzelltransplantation)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SLL	Small lymphocytic lymphoma
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse (Epidermolysis acuta toxica)
TK	Thymidinkinase
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumorprotein 53
ULN	Upper Limit of Normal
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Duvelisib (Copiktra<sup>®</sup>) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien [1]. Der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens im Verfahren von Acalabrutinib wird im vorliegenden Dossier gefolgt (Tabelle 3-1) [2; 3].

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei CLL

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	Patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best Supportive Care <sup>c</sup>
<p><sup>a</sup> Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p><sup>b</sup> Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p><sup>c</sup> Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid Quelle: Verfahren zu Acalabrutinib (2020/2021) [2; 3]</p>	

### 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).*

Es fand kein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt.

*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.*

Im vorliegenden Nutzendossier wird die zur Zulassung herangezogene und somit bewertungsrelevante DUO-Studie dargestellt (Modul 4A). In dieser Studie wurde die

Überlegenheit der Behandlung mit Duvelisib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (R/R)-CLL untersucht. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung stellte Ofatumumab eine valide und zugelassene Therapieoption dar und spiegelt somit ebenfalls eine Option der patientenindividuellen Therapie wider.

### 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.*

Grundlage der Informationsbeschaffung zur Festlegung der zVT ist das Verfahren zu Acalabrutinib und der in der Nutzenbewertung dargestellten zVT [1-3].

### 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. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra® - Stand: November 2021
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang: 2020-B-234-z Acalabrutinib.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung).

## 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 chronische lymphatische Leukämie (CLL) gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die CLL ist eine langsam fortschreitende, maligne, lymphoproliferative Erkrankung und sowohl klinisch als auch biologisch heterogen [1]. Sie ist gekennzeichnet durch eine progrediente Ausbreitung von monoklonalen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, den Lymphknoten und anderen Lymphgeweben. Es handelt sich um eine Erkrankung, die meist bei älteren und somit multimorbiden Personen diagnostiziert wird. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre [2]. Die World Health Organization (WHO)-Klassifikation beschreibt die CLL als indolentes (lymphozytisches) B-Zell-Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist [3]. Unter anderem aufgrund von krankheitsbedingten Infektionen und verminderten Konzentrationen wichtiger Blutbestandteile weist die CLL ein hohes Morbiditäts- und Sterberisiko auf. Die CLL ist allgemein nicht heilbar und geht mit lebenslangen Therapien einher. Nur ein kleiner Anteil von Patienten kann durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden. Der lebenslange Therapiebedarf führt zu einem hohen ungedeckten Bedarf an neuen, innovativen Therapien, da die Patienten häufig Rezidive oder eine refraktäre Erkrankung entwickeln.

## Symptomatik

### Klinische Merkmale der CLL/klinisches Bild, Symptomatik und Krankheitsverlauf

Es zeigen sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft keine bis milde Symptome. Im späteren Verlauf ist die Erkrankung gekennzeichnet durch Zytopenien und eine eingeschränkte Produktion von normalem Immunglobulin. Krankheitsbedingte Infektionen und Neutropenien führen zu einem hohen Morbiditäts- und Sterberisiko. Für den Patienten sehr spürbar und ebenfalls im späteren Krankheitsverlauf belastende Symptome sind die sog. B-Symptome sind ungewollter Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß [4].

## Diagnose

Nach den Kriterien des *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2018* wird die Diagnose einer CLL durch die Erfüllung der folgenden Kriterien definiert :

- Nachweis von mindestens  $\geq 5 \times 10^9/l$  klonalen B-Lymphozyten im peripheren Blut über mindestens 3 Monate.
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs (typischerweise kleinzellige, reife Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und einem dichten Nukleus ohne erkennbare Nukleoli)
- Expressionsmuster diverser Antigene auf der Zelloberfläche: Koexpression der B-Zell-Antigene *cluster of differentiation* (CD)19, CD20 und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Diese Antigene dienen zur Abgrenzung der CLL-Zellen von den Leukämiezellen des Mantelzell-Lymphoms, bei dem CD23 in der Regel nicht exprimiert wird. Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Immunglobulin [Ig] $\kappa$  oder Ig $\lambda$ ), vorzugsweise durch

Doppelmarkierung von CD19/Igk oder CD19/Ig $\lambda$  kann die Monoklonalität der Zellen nachgewiesen werden.

Die Kriterien zur gesicherten Diagnose einer CLL mit einhergehender Feindiagnostik sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-2: Diagnostik der CLL

Untersuchung	Beschreibung
<b>Anamnese</b>	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
<b>Blutbild</b>	Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen)
<b>Multiparametrische Immunphänotypisierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression von CD19 und CD23</li> <li>• Koexpression von CD5</li> <li>• Schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7</li> <li>• Monoklonalität von Igk oder Ig<math>\lambda</math></li> <li>• In manchen Fällen: CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 oder ROR1 für Feindiagnostik nötig</li> </ul>
<b>Knochenmarkpunktion</b>	In der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
<b>Lymphknotenbiopsie</b>	Nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom)
<b>Feindiagnostik</b>	
<b>Genetik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• del(17p13)*</li> <li>• TP53-Mutationsanalyse</li> <li>• IgHV-Mutationsstatus</li> <li>• Komplexer Karyotyp</li> <li>• Weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen</li> </ul>
<b>Weitere Laboranalysen</b>	In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse und vor Fludarabin-haltigen Therapie</li> <li>• GFR bei geplanter Fludarabin- oder Venetoclax-haltiger Therapie</li> <li>• Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz</li> <li>• <math>\beta</math>2-Mikroglobulin (prognostischer Parameter, siehe CLL-IPI)</li> </ul>
<b>Sonographie</b>	Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten
<p>* Deletion 17p13: molekular-zytogenetische Analysen mittels FISH. Das Kollektiv mit Inaktivierung von p53 durch Mutationen überlappt sehr stark mit demjenigen mit del 17p13, ist aber nicht völlig deckungsgleich.</p> <p>CD: cluster of differentiation, CLL-IPI: CLL International Prognostic Index, del17p: Deletion 17p, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, IgHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, TP53: Tumorprotein 53</p> <p>Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [1]</p>	

### Stadieneinteilung und Risikofaktoren

Die beiden für CLL verwendeten klinischen Staging-Systeme Rai und Binet basieren auf den Ergebnissen der körperlichen Untersuchung und des Blutbilds (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Verschiedene biologische und genetische Marker haben ebenfalls einen prognostischen Wert wie auch eine Therapiedeterminante. Deletionen des kurzen Arms von Chromosom 17 (del [17p]) und / oder Mutationen des TP53-Gens sind Prädiktoren für eine Resistenz gegen Chemoimmuntherapien und eine kürzere Zeit bis zur Progression unter zielgerichteten Therapien. Vor Einleitung einer Therapie wird als zusätzliche Diagnostik noch der Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IgHV)-Mutationsstatus erhoben und das Vorliegen eines komplexen Karyotyps geprüft [1]. Ein umfassender internationaler prognostischer Score (CLL International Prognostic Index, CLL-IPi) integriert genetische, biologische und klinische Variablen, um unterschiedliche Risikogruppen von CLL-Patienten zu identifizieren [5]. Er dient zur individuellen Prognoseabschätzung.

### Binet und Rai für CLL

Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung nach Binet

Stadium	Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen (tastbar vergrößert)*	Hämoglobin (g/dl)	Thrombozyten (g/l)
<b>A</b>	< 3	≥ 10,0	≥ 100,0
<b>B</b>	≥ 3	≥ 10,0	≥ 100,0
<b>C</b>	irrelevant	< 10,0	< 100,0

\*Definierte Lymphknotenregionen sind hier zervikale Lymphknoten (hierunter werden occipitale/nuchale, submandibuläre, zervikale, supraclaviculäre, infraclaviculäre, präauriculäre, retroauriculäre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet) Lymphknoten, axilläre Lymphknoten, inguinale Lymphknoten, sowie Leber, Milz

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) [6]

Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung nach Rai

Stadium	Lymphadenopathie	Hepato- oder Splenomegalie	Hämoglobin (g/dl)	Thrombozyten (g/l)
<b>0</b>	keine	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
<b>I</b>	≥ 1	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
<b>II</b>	irrelevant	≥ 1	≥ 11,0	≥ 100,0
<b>III</b>	irrelevant	irrelevant	< 11,0	≥ 100,0
<b>IV</b>	irrelevant	irrelevant	irrelevant	≥ 100,0

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) [6]

## Risikofaktoren

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann bei einem Großteil der CLL-Fälle zytogenetische Läsionen wie 17p-Deletion und del11q diagnostizieren, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen und die Wahl der Therapie beeinflussen. Ebenfalls eine Rolle spielen der Mutationsstatus der variablen Region der schweren IgHV oder eine TP53-Mutation und zytogenetische Anomalien (z. B. del11q, 17p-Deletion).

Ein ungünstiger Krankheitsverlauf und die Therapiewahl beeinflussende Risikofaktoren sind:

- 17p-Deletion
- 11q-Deletion
- Mutation des TP53-Tumorsuppressorgens
- Unmutierte IgHV-Genregion
- Expression stereotyp konstituierter B-Zell-Rezeptoren (z. B. VH4-39)
- Expression von ZAP70, CD38, CD49d
- Mutationen im NOTCH-1
- Thymidinkinase (TK) erhöht
- $\beta$ 2-Mikroglobulin ( $\beta$  2MG) erhöht

## Medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Das Anwendungsgebiet von Duvelisib umfasst ausschließlich Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (R/R) CLL mit mindestens 2 Vortherapien. Eine rezidierte Krankheitssituation liegt gemäß Leitlinie vor, wenn nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission (CR, PR), die für mindestens 6 Monate nach Therapieende besteht, sich Zeichen einer progredienten Erkrankung zeigen. Als refraktär wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sich die Erkrankung bereits innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer antileukämischen Therapie progredient zeigt [6]. Neben dem Erreichen einer Remission ist ein weiteres Therapieziel, die Belastungen für die Patienten durch Nebenwirkungen zu minimieren oder zu verringern.

Patienten mit CLL werden meist dauerhaft und lebenslang behandelt und der Bedarf an innovativen und neuen Therapie insbesondere nach einer Krankheitsprogression ist hoch.

Die Wahl einer Rezidivtherapie ist von diversen Faktoren wie dem Alter, den ggf. vorliegenden Komorbiditäten, der Art der Primärtherapie, der mit der Primärtherapie verbundenen Remissionsdauer sowie aufgetretenen molekularbiologischen Veränderungen (beispielsweise dem Nachweis einer 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation) abhängig. Es wird in drei Patientenpopulationen unterschieden (Abbildung 3-1):

- sog. go-go-Patientenpopulation: fit und kein Nachweis von del17p/TP53 oder komplexer Karyotyp,
- slow-go-Patientenpopulation: unfit und Nachweis von del17p/TP53 oder komplexer Karyotyp oder
- no-go-Patientenpopulation: gebrechlich.

Sowohl Patienten mit rezidivierter Erkrankungssituation als auch Patienten mit einer refraktären Erkrankungssituation sind therapiebedürftig und benötigen eine Folgetherapie. Eine refraktäre Behandlungssituation erfordert in jedem Fall eine weitere Therapie, da mit der Primärtherapie überhaupt kein oder nur ein äußerst begrenzter Behandlungserfolg erzielt werden konnte.

In der Therapiesituation der rezidivierten oder refraktären Erkrankungssituation kommen gemäß Zulassung nur die im Folgenden dargestellten Therapieoptionen in Frage. Es wird auch in der Zweitlinie oder darauffolgenden Therapielinien basierend auf dem Gesundheitszustand (sog. go-go, slow-go oder no-go-Patientenpopulation) zunächst eine Therapieempfehlung ausgesprochen (Abbildung 3-1) [1]. Ein eindeutiger Therapiestandard wird durch die Leitlinien jedoch nicht festlegt.

### **Mono- und Kombinationstherapien mit Zulassung bei Rezidiv und Refraktärität**

Ab der Zweitlinientherapie sind folgende Mono- bzw. Kombinationstherapien mit Zulassung zu nennen:

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab [7]
- Venetoclax als Monotherapie bei Patienten [7],
  - die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
  - die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
- Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) [8]
- Idelalisib in Kombination mit Rituximab [9]
- Bendamustin als Monotherapie bei indolenten NHL bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie (BR) [10]
- Acalabrutinib als Monotherapie [11]
- Chemoimmuntherapien (z. B. Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid [FCR], Rituximab in Kombination mit Chlorambucil [ClbR], BR)

Der G-BA hat die Therapien Ibrutinib (als Monotherapie) (16.04.2015 und 21.07.2016), Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (16.03.2017), Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (01.04.2021), Idelalisib in Kombination mit Rituximab (19.03.2015 und 15.09.2016), Venetoclax in Kombination mit Rituximab (16.05.2019), Venetoclax (als Monotherapie) (16.05.2019) und Acalabrutinib (05.08.2021) bereits bewertet. Ofatumumab stellte zum Zeitpunkt der Studiendurchführung der DUO-Studie (Modul 4A) ebenfalls eine valide und zugelassene Therapieoption dar.

## Leitlinienempfehlungen

Die Darstellung der Therapieempfehlungen aus den Leitlinien in der vorliegenden Nutzenbewertung beschränkt sich auf diejenigen ab der 2. Therapielinie und nachfolgende Therapien bei R/R CLL.

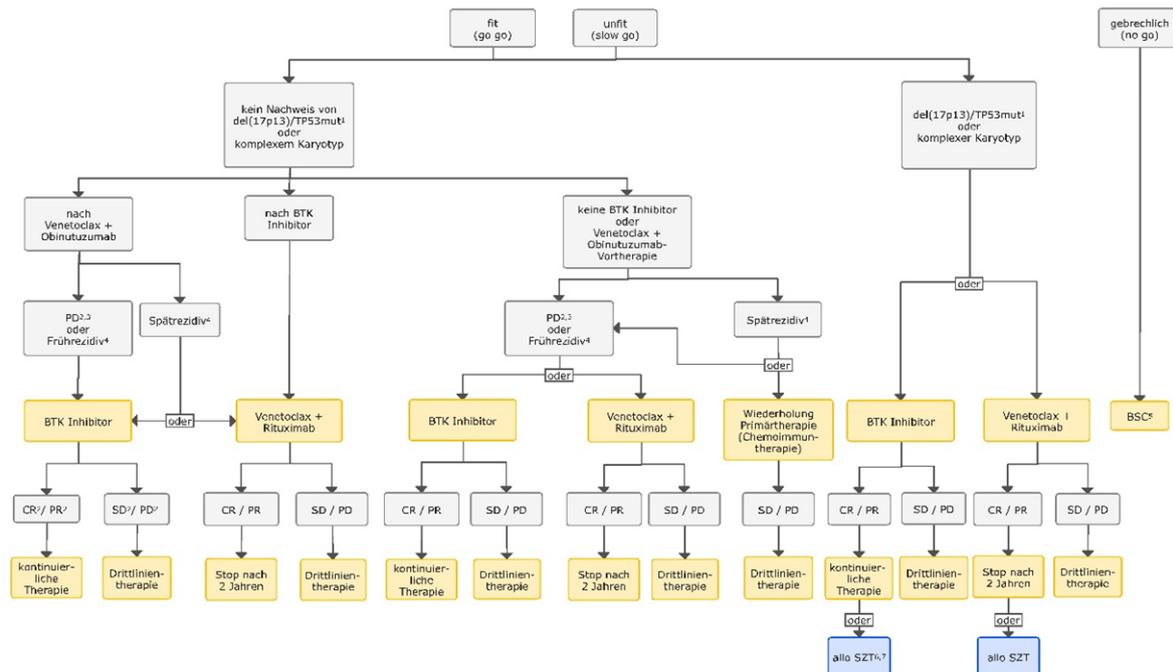


Abbildung 3-1: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [1]

Wie Abbildung 3-1 zeigt, werden die Therapien Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, BTK-Inhibitoren und Chemoimmuntherapien bereits in der 1. und 2. Therapielinie eingesetzt und sind nur eingeschränkt in weiteren Therapielinien einsetzbar. Es wird auch in der Zweitlinie oder darauffolgenden Therapielinien basierend auf dem Gesundheitszustand (sog. go-go, slow-go oder no-go-Patientenpopulation) zunächst eine Therapieempfehlung ausgesprochen [1]. Ein eindeutiger Therapiestandard wird durch die Leitlinien jedoch nicht festgelegt.

Die **No-go-Patientenpopulation** ist gesundheitlich nicht in der Lage, weitere Therapien gegen CLL zu durchlaufen und erhalten als Therapie Best Supportive Care.

Patienten der **go-go- bzw. slow-go-Population** werden zunächst basierend auf den Risikofaktoren 17p-Deletion, TP53-Mutation oder Vorliegen eines komplexen Karyotyps unterteilt. Des Weiteren erfolgt die Aufteilung anhand der erhaltenen Erstlinientherapien. Beispielsweise ist die Empfehlung für Patienten ohne hohes Risikoprofil (kein Nachweis von 17p-Deletion, TP53-Mutation oder einem komplexen Karyotyp) und einer Vortherapie mit Venetoclax + Obinutuzumab eine Folgetherapie mit BTK-inhibitoren wie Ibrutinib oder Acalabrutinib. Bei mangelndem Ansprechen (stable disease [SD] oder Progress/progressive disease [PD]) erfolgt eine Drittlinien-Therapie.

Die therapeutischen Optionen zur Versorgung von R/R CLL-Patienten, mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation, sind bisher begrenzt. Für Hochrisikopatienten (Nachweis von 17p-Deletion, TP53-Mutation oder einem komplexen Karyotyp) erfolgt in der Leitlinie eine Empfehlung für Idelalisib als Drittlinientherapie [6]. Weitere Drittlinientherapie sind nicht explizit in der DGHO-Leitlinie empfohlen. In Abhängigkeit der Zeitspanne bis zum Rezidiv kann gemäß S3-Leitlinie oder DGHO-Leitlinie [1; 6] bei späten, behandlungsbedürftigen Rezidiven (sog. Spätrezidive: mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie) die Primärtherapie wiederholt werden. Hingegen wird nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren eine Wiederholung der entsprechenden Therapie als wenig sinnvoll erachtet, da spezifische Resistenzmutationen (in BTK, 1-Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphat Phosphodiesterase gamma-2 [PLCG2] bzw. BCL2) die Wirksamkeit beeinträchtigen [1].

Die zielgerichtete Behandlung mit beispielsweise Ibrutinib bewirkt insbesondere bei Hochrisikopatienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder nicht mutiertes IgHV-Gen) ein Ansprechen, geht aber bei dauerhafter Gabe einher mit Kontraindikationen bei gewissen Ko-Erkrankungen bzw. Ko-Medikationen und kann letztlich zu einer Therapieresistenz führen [1]. Auch die Therapie mit Venetoclax erfolgt in der Regel in den ersten Therapielinien. So schlussfolgert die Leitlinie der DGHO, dass die Wiederholung vorheriger Therapien mit BTK oder BCL2 Inhibitoren aufgrund spezifischer Resistenzmutationen wenig sinnvoll erscheint [1]. Die einzige, potenziell kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation. Diese sollte aber auch gemäß Leitlinie nur bei fitten/biologisch jungen Patienten erfolgen. Die Entwicklung alternativer Therapieoptionen ab der Zweitlinienbehandlung der CLL, die den weiterhin bestehenden Bedarf an Therapieansätzen decken, ist deshalb von großer Bedeutung.

**Abschließend lässt sich zusammenfassend feststellen, dass übereinstimmend empfohlen wird, gebrechliche Patienten (no go) nicht über Best Supportive Care hinausgehend zu therapieren und sie daher auch nicht für eine Therapie mit Duvelisib in Frage kommen. Für Patienten ohne 17p-Deletion kann die Wiederholung der Chemoimmuntherapie im rezidivierter Erkrankungssituation möglicherweise erfolgen. Die Empfehlung für Hochrisikopatienten sind Therapien mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder die Therapie mit einem BTK-Inhibitor. Die Datenlage und Therapieempfehlung in der 3. Therapieline ist eingeschränkt und eine patientenindividuelle Therapie sollte erfolgen.**

### **Zielpopulation**

Duvelisib (Copiktra<sup>®</sup>) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

### **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.*

In der Literatur wird der ungedeckte Bedarf wie folgt beschrieben:

- Es werden mehr Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit R/R benötigt. Die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten nehmen nach mehrfachem Wiederauftreten der Erkrankung ab [1]. Der wiederholte Einsatz der gleichen Therapie wird nicht empfohlen und es ergibt sich ein ungedeckter Bedarf an Therapien, die in den ersten Therapielinien noch nicht eingesetzt wurden. Die in Modul 4A präsentierte DUO-Studie beinhaltet genau diese mehrfach rezidierten Patienten und 80 % der Studienpopulation sind refraktär auf Rituximab-haltige Therapien.
- Zytostatische Therapieoptionen bergen das Risiko mit jeder erneuten Behandlung an Wirksamkeit zu verlieren und die Knochenmarksreserven sowie die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Immunabwehr weiter zu erschöpfen. Sie stellen für diese mit Komorbiditäten-belasteten Patientenpopulation lediglich eine eingeschränkte Option dar [5]. Daher sind Alternativen zu Behandlungen mit Chemotherapie erforderlich.
- Der langwierige, mehrfach rezidivierende oder refraktäre klinische Verlauf der CLL stellt eine grundlegende Herausforderung dar. Es muss eine ausreichende Wirksamkeit der Behandlung mit einhergehender minimalen Toxizität und einem Erhalt der Lebensqualität vorliegen.
- Die duale Blockade von PI3K- $\delta$  and PI3K- $\gamma$  stellt einen neuen Wirkmechanismus dar. Duvelisib soll in erster Linie das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, einhergehend mit einer guten Verträglichkeit.

### **Überblick über CLL-Therapien und Behandlungsziele und Therapieempfehlung für die Zielpopulation**

Obwohl bei der Behandlung der CLL verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung stehen, zeigen die meisten Behandlungen (vor allem Chemotherapien) kein langanhaltendes Ansprechen, eine hohe Toxizität und vielfältige, z. T. schwere Nebenwirkungen, wie Neutropenien, Thrombozytopenien, Anämien und Infektionen. Diese Nebenwirkungen können auch bestehen bleiben, wenn die Therapie abgesetzt wird, was für die Patienten sehr belastend ist. Daher ist neben dem Erreichen einer Remission ein weiteres Therapieziel, die Belastungen für die Patienten durch die Nebenwirkungen zu minimieren oder zu verringern.

Die Wahl der Behandlung basiert auf Faktoren wie Alter und Fitnessstatus des Patienten (z. B. Komorbiditätsbelastung, Leistungsstatus, funktioneller und mentaler Status sowie die Notwendigkeit einer Pflegekraft), dem genetischen Profil (z. B. Vorhandensein / Nichtvorhandensein von TP53-Veränderungen, erkannt durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und / oder durch Mutationsanalyse, IgHV-Status und komplexem Karyotyp) und Krankheitsbehandlungsstatus (erste Behandlungslinie vs.  $\geq 2$  Behandlungslinie, rezidivierend vs. refraktär gegenüber letzter Behandlung) [12; 13]. Diese Krankheitsmerkmale

bilden die Basis für eine Therapieempfehlung anhand der Patientenpopulation no-go, slow-go und no-go.

Patienten mit Vortherapien können basierend auf genetischen Modifikatoren, dem Gesundheitszustand und dem Zulassungsstatus mit

- Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) und
- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR)
- Venetoclax als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab,
- Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR),
- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Bendamustin Monotherapie,
- Acalabrutinib als Monotherapie,

behandelt werden. Alle können, gemäß Zulassung, bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie eingesetzt werden.

Ein Grundsatz in der Therapie der R/R CLL ist zu behandeln, sofern es angezeigt ist. Man unterscheidet Therapien, die dauerhaft gegeben werden, bis ein Progress einsetzt (z. B. Ibrutinib). Hier würden die Patienten anschließend eine weitere Therapielinie erhalten. Zeitlich begrenzte Therapien (z. B. Venetoclax) beinhalten im Dosisintervall vorgesehene Therapiepausen und die Patienten erhalten die Therapie nicht wieder, sofern eine Remission anhält. Ein Sonderfall stellen die Chemoimmuntherapien dar, die zwar auch zeitlich begrenzt angewendet werden, aber dies meist aufgrund der unerwünschten Ereignisse erfordern.

Die **Chemoimmuntherapien (FCR, ClbR oder BR)** zeigen zwar bei bestimmten Patientenpopulationen mit begrenzter Therapiedauer eine gute Erkrankungskontrolle mit therapiefreier Zeit, zeigen jedoch nur begrenzte Effektivität bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Eigenschaften wie TP53-Veränderungen oder unmutiertem IgHV-Gen. Patienten, die auf diese Standard-Chemoimmuntherapien refraktär sind oder nur eine kurze Remission (< 2 – 3 Jahre) erzielen oder rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation haben daher eine schlechte Prognose [1]. Einhergehend mit gravierenden Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten, z. B. schweren Infektionen, Tumorlysesyndrom, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Blutungen, Anämie, Neutropenie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Herz- oder Lungenfunktionsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Hautveränderungen oder Transaminase-Anstieg [10].

Für diese Patienten mit R/R CLL sind die gezielteren Substanzen wie BTK-Inhibitor Ibrutinib sowie Acalabrutinib, BCL2-Inhibitor Venetoclax und PI3K- $\delta$ -Inhibitor Idelalisib als Therapie zu nennen.

Eine **Venetoclax-Therapie** kann ebenfalls mit schweren Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3) einhergehen: Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Febrile Neutropenie, Lymphopenie, Tumorlysesyndrom, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Durchfall Erbrechen oder Übelkeit, Verstopfung, Fatigue oder einer erhöhten Kreatininkonzentration im Blut [7].

**Idelalisib in Kombination mit Rituximab** als weitere Therapieoption nach mindestens einer Vortherapie führt bei den Patienten zu schweren Nebenwirkungen wie z. B. Infektionen,

Neutropenie, Lymphozytose, Pneumonitis, Diarrhö und Colitis, erhöhten Transaminasewerten, Exanthenen, Pyrexie oder erhöhten Triglycerid-Werten [9].

Insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit kardiovaskulären Risiken muss die Eignung für eine **Ibrutinib-Therapie** geprüft werden. Ein Viertel der Patienten, die in der Erstlinientherapie Ibrutinib erhalten, brechen diese im Median nach etwa sieben Monaten ab [14] und es erfordert weitere Therapielinien. Häufige Nebenwirkungen von  $\geq$  Grad 3 sind beispielsweise: Sepsis, Harnwegsinfektion, Sinusitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphozytose, Febrile Neutropenie, Leukozytose, Vorhofflimmern, Hypertonie, Diarrhö, Hautausschlag oder muskuloskelettale Schmerzen [8].

Die zuletzt zugelassene Therapie mit **Acalabrutinib** kann ebenfalls nach mindestens einer Vortherapie eingesetzt werden. Auch hier sind schwere Nebenwirkungen zu nennen: Pneumonie, Neutropenie, Anämie, Diarrhö, verringertes Hämoglobin, verringerte Neutrophilenzahl oder verringerte Thrombozyten [11].

Die zugelassenen BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib weisen beide eine kardiale Toxizität auf und können beispielweise als Nebenwirkungen Arrhythmien auslösen. Ibrutinib löst bei 6,7 % der behandelten Patienten eine Arrhythmie aus, bei 3,4 % der Patienten sogar eine schwere Form der Arrhythmie. Bei Acalabrutinib ist die Schwere der kardialen Toxizität noch unbekannt. Zu Venetoclax wurde im Juni 2021 ein Rote-Hand-Brief und dem verbundenen Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) veröffentlicht [15].

Muss die Therapie aufgrund der schweren Nebenwirkungen abgebrochen werden oder zeigt sich auch hier ein Progress oder refraktäre Erkrankungen fehlen weitere geeignete Behandlungsalternativen.

### Deckung des therapeutischen Bedarfs

Trotz der großen Dynamik in der Therapie der CLL und der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien sind die Möglichkeiten in der Drittlinienbehandlung der CLL begrenzt und mit Herausforderungen und Risiken verbunden. Auch mit den neuen Therapiemöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an langanhaltenden wirkenden und gut verträglichen Therapien, vor allem in den späteren Therapielinien. Patienten mit mehrfach R/R CLL-Erkrankung sind schwer zu kontrollieren und haben nur noch eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten. Leitlinien empfehlen nicht mehr direkt vorangegangene Therapien zu wiederholen. Viele Patienten sind zudem älter, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 73 Jahren [2]. Die Patienten weisen mehrheitlich mindestens eine Komorbidität auf. Zum Zeitpunkt der Diagnose der CLL haben 89 % der Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten und 46 % mindestens eine schwere Komorbidität [16]. Dabei sind die vorhandenen Begleiterkrankungen sehr heterogen und beinhalten beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere Gefäßerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Kardiomyopathie, Vorhofflimmern), Diabetes mellitus, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) oder weitere Atemwegserkrankungen und Zweitmalignome. Zur Behandlung der Komorbiditäten werden von den Patienten bei Diagnosestellung im Median zwei verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen [16]. Daher sind Optionen mit begrenzter Toxizität wichtig, insbesondere unter Berücksichtigung von altersbedingten Komorbiditäten wie z. B. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Der Bedarf mehrfach rezidivierter bzw. refraktärer Patienten soll durch den dualen Inhibitor von PI3K- $\delta$  and PI3K- $\gamma$  Duvelisib gedeckt werden [17]. PI3K- $\delta$ - und PI3K- $\gamma$ -Aktivität spielt eine Rolle bei der Unterstützung des Wachstums und der Aufrechterhaltung von Tumorzellen, sowie bei der unterstützenden Tumormikroumgebung. *In vitro* als auch *in vivo* Daten zeigen die signifikante Wirksamkeit gegen hämatologische Malignomen.

Duvelisib soll in erster Linie das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, einhergehend mit einer guten Verträglichkeit. Die Duvelisib-Therapie ist ebenfalls für Patienten mit einer 17p-Deletion eine Therapieoption. Dieses Potenzial von Duvelisib wird auch durch die EMA gesehen. Duvelisib zeigt durch die Doppelblockade einen erweiterten Wirkmechanismus in zugrundeliegende Pathomechanismen der Erkrankung [18]. Duvelisib ist der erste Vertreter von Inhibitoren der PI3K, der zielgerichtet an 2 Isoformen angreift und so als eine neue Option für die Versorgung von R/R CLL-Patienten zur Verfügung steht. Als oral einzunehmende Kapsel verfügt es ebenfalls wie beispielsweise Ibrutinib über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den intravenös zu applizierenden Immuntherapien bestehend aus Antikörpern. Als orale Therapie benötigt die Behandlung mit Duvelisib keinen Krankenhausaufenthalt oder ein Infusionszentrum und somit ebenfalls keine langen Verweilzeiten in der Praxis, keine Nachbeobachtungszeit und der Schonung von Praxisressourcen.

Duvelisib deckt den therapeutischen Bedarf der Patienten mit R/R CLL. Die EMA führt aus, dass selbst durch die Verfügbarkeit neuartiger Behandlungen die meisten Patienten irgendwann ein Rezidiv erleiden werden. Zudem tolerieren oder sprechen nicht alle Patienten auf diese

Behandlungen an und im Laufe der Zeit treten Resistenzen auf. Die Ansprechraten mit jeder weiteren Therapielinie sind tendenziell geringer und die Duration of Response (Dauer des Ansprechens [DOR]) wird ebenfalls kürzer [19; 20]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein ungedeckter medizinischer Bedarf an zusätzlichen neuartigen Therapien, insbesondere für Patienten mit vorbehandelter CLL, besteht. Duvelisib hat demnach zukünftig einen hohen Stellenwert in der Versorgung.

### **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.*

In den folgenden Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wird die Anzahl der Patienten in der Gesetzliche Krankenkassenversicherung (GKV) in der Zielpopulation anhand der Daten des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) und publizierten Daten zu vortherapierten Patienten sowie einer retrospektiven longitudinalen Querschnittskohortenanalyse basierend auf Versorgungsdaten Deutscher gesetzlicher Krankenversicherungen (vorwiegend Betriebskrankenkasse, BKK) hergeleitet.

#### **Inzidenz und Prävalenz der CLL basierend auf ZfKD des RKI und publizierten Daten**

##### ***Schritt 1: Inzidenz und Prävalenz aller Leukämie-Erkrankungen ICD-10 C91 – C95***

Das ZfKD des RKI führt in dem veröffentlichten Report „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ Inzidenz und Prävalenz der Leukämie-Erkrankungen insgesamt auf (ICD-10 C91 – C95). Detaillierte Angaben zu CLL (ICD-10 C91.1) sind nicht aufgeführt. Die Grundlage der Berechnungen ergibt daher die Inzidenz und Prävalenz der gesamten Leukämie-Erkrankungen ICD-10 C91 – C95.

Tabelle 3.31.1  
Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C91–C95

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	6.070	8.000	5.310	6.870	5.600	6.200
rohe Neuerkrankungsrate <sup>1</sup>	14,5	19,6	12,6	16,8	13,3	14,9
standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1, 2</sup>	8,7	13,5	7,6	11,5	7,8	10,1
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	73	71	74	71		
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	3.653	4.521	3.682	4.588	3.670	4.590
rohe Sterberate <sup>1</sup>	8,7	11,1	8,8	11,2	8,7	11,2
standardisierte Sterberate <sup>1, 2</sup>	3,8	6,4	3,9	6,5	3,7	6,3
mittleres Sterbealter <sup>3</sup>	79	77	79	77	80	78
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	16.800	22.800	28.700	38.200	47.200	60.300
absolute Überlebensrate (2017–2018) <sup>4</sup>	49 (37–59)	49 (47–53)	37 (31–43)	36 (34–40)		
relative Überlebensrate (2017–2018) <sup>4</sup>	56 (42–69)	58 (54–62)	48 (39–59)	51 (46–56)		

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 3-2: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C91 – C95

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [21]

### Schritt 2: Anteil der CLL and allen Leukämie-Formen

Die prozentuale Verteilung der CLL (ICD-10 91.1) an allen Formen der Leukämie (ICD-10 C91 – C95) ist ebenfalls im Report des ZfKD zu entnehmen (Abbildung 3-3).

Tabelle 3.31.3  
Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91–C95  
nach Geschlecht, Deutschland 2017–2018

	ALL <sup>1</sup>	CLL <sup>2</sup>	AML <sup>3</sup>	CML <sup>4</sup>	sonstige <sup>5</sup>
Frauen	7 %	34 %	27 %	9 %	24 %
Männer	7 %	38 %	22 %	8 %	25 %

<sup>1</sup> Akute Lymphatische Leukämie (C91.0)  
<sup>2</sup> Chronische Lymphatische Leukämie (C91.1)  
<sup>3</sup> Akute Myeloische Leukämie (C92.0)  
<sup>4</sup> Chronische Myeloische Leukämie (C92.1)  
<sup>5</sup> alle weiteren inkl. ungenau bezeichnete Leukämieformen

Abbildung 3-3: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – C95 nach Geschlecht, Deutschland 2017 – 2018

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [21]

Auf Basis der durch das ZfKD für das Jahr 2022 prognostizierten Anzahl an Neuerkrankungen und unter der Annahme, dass die Verteilung einzelner Leukämie-Typen dabei konstant bleibt, ergibt sich eine geschätzte Inzidenz für CLL von 4 260 Neuerkrankungen (Tabelle 3-5).

*Errechnete Inzidenz der CLL*

Tabelle 3-5: Inzidenz der CLL für Deutschland 2022

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Total</b>
<b>Geschätzte Inzidenz Leukämie</b>	5 600	6 200	11 800
<b>Anteil der CLL</b>	34 %	38 %	36,1 %
<b>Geschätzte Inzidenz CLL*</b>	<b>1 904</b>	<b>2 356</b>	<b>4 260</b>
* Berechnung auf Basis der Anteile der CLL and allen Leukämieformen			
Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [21]			

Die CLL als Unterform der Leukämien zeigt bei Frauen einen prozentualen Anteil von 34 %, bei Männern sind es 38 % (Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). Insgesamt beträgt der Anteil der CLL 36,1 % an allen Leukämie-Neuerkrankungen. Die geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an CLL liegt bei insgesamt 4 260 Fällen, davon 2 356 Männer und 1 904 Frauen.

*Errechnete Prävalenz der CLL*

Die durch das ZfDK angegebene 5-Jahres-Prävalenz beträgt für Frauen 16 800 und für Männer 22 800. Für die Berechnung wird ebenfalls die prozentuale Verteilung von 34 % bzw. 38 % herangezogen. Die Übertragung der Anteile basiert auf den Neuerkrankungen und ist daher mit einer Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-6: Prävalenz der CLL für Deutschland 2018

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Total</b>
<b>Geschätzte 5-Jahresprävalenz Leukämie</b>	16 800	22 800	39 600
<b>Anteil der CLL</b>	34 %	38 %	36,1 %
<b>Geschätzte 5-Jahresprävalenz CLL</b>	<b>5 712</b>	<b>8 664</b>	<b>14 376</b>
Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [21]			

*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.*

*5-Jahres-Prognose*

Die CLL weist ein hohes Erkrankungsalter auf. Durch den steigenden Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung ist von einem Anstieg der CLL-Patienten auszugehen. Ein Grund hierfür ist der demografische Wandel über die nächsten Jahre (Abbildung 3-4).

Abbildung 3.31.2  
 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 2017 – 2018  
 je 100.000

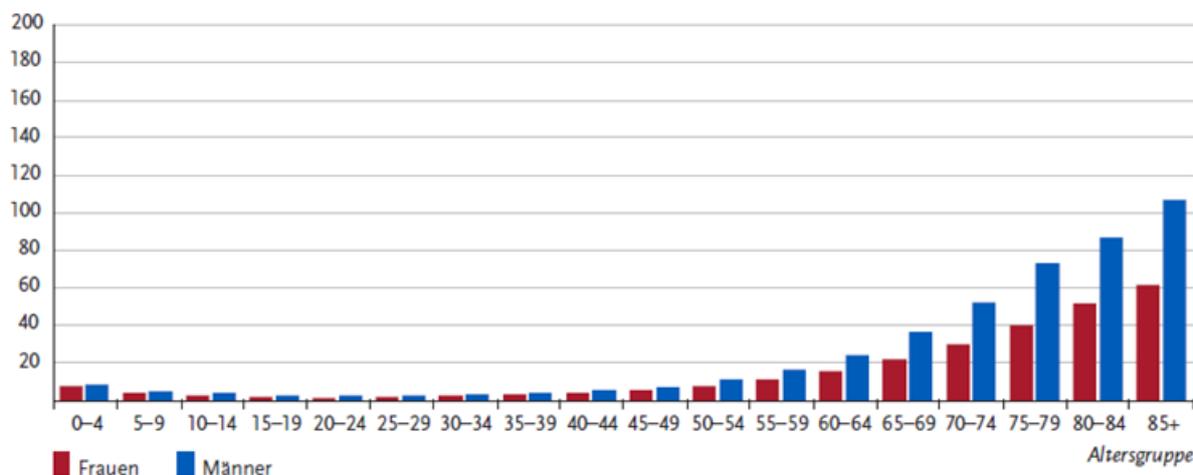


Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 2017 – 2018

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [21]

Tabelle 3.31.2  
 Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Datenbasis 2018

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	< 0,1 %	(1 von 2.700)	0,9 %	(1 von 110)	< 0,1 %	(1 von 8.100)	0,7 %	(1 von 140)
45 Jahren	0,1 %	(1 von 1.600)	0,9 %	(1 von 110)	< 0,1 %	(1 von 5.400)	0,7 %	(1 von 140)
55 Jahren	0,1 %	(1 von 820)	0,8 %	(1 von 120)	< 0,1 %	(1 von 2.000)	0,7 %	(1 von 140)
65 Jahren	0,2 %	(1 von 460)	0,8 %	(1 von 130)	0,1 %	(1 von 720)	0,7 %	(1 von 150)
75 Jahren	0,4 %	(1 von 280)	0,6 %	(1 von 160)	0,3 %	(1 von 310)	0,6 %	(1 von 160)
Lebenszeitrisiko			1,0 %	(1 von 99)			0,7 %	(1 von 140)
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	< 0,1 %	(1 von 2.200)	1,2 %	(1 von 82)	< 0,1 %	(1 von 9.500)	0,9 %	(1 von 110)
45 Jahren	0,1 %	(1 von 1.200)	1,2 %	(1 von 84)	< 0,1 %	(1 von 4.300)	0,9 %	(1 von 110)
55 Jahren	0,2 %	(1 von 570)	1,1 %	(1 von 88)	0,1 %	(1 von 1.300)	0,9 %	(1 von 110)
65 Jahren	0,3 %	(1 von 290)	1,1 %	(1 von 94)	0,2 %	(1 von 420)	0,9 %	(1 von 110)
75 Jahren	0,6 %	(1 von 170)	0,9 %	(1 von 110)	0,5 %	(1 von 200)	0,9 %	(1 von 110)
Lebenszeitrisiko			1,3 %	(1 von 75)			0,9 %	(1 von 110)

Abbildung 3-5: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Datenbasis 2018

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018 [21]

Für die Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung wird das in Abbildung 3-5 dargestellte Erkrankungsrisiko (Spanne für das 10-Jahres-Erkrankungsrisiko < 0,1 – 0,4 % für

Frauen < 0,1 – 0,6 % für Männer im Alter von 35 – 75 Jahren) herangezogen. Es wird, wie in vorangegangenen Nutzendossiers, von einer konservativen Steigerungsrate von 1 % ausgegangen.

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose der CLL in Deutschland

Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz	Steigerungsrate
2022	4 260	14 376	-
2023	4 303	14 520	+ 1 %
2024	4 346	14 665	+1 %
2025	4 389	14 812	+ 1 %
2026	4 433	14 960	+ 1 %
2027	4 477	15 109	+ 1 %

### Prävalenz der CLL basierend auf Sekundärdaten

#### *Datenquelle*

Die Analyse beruht auf Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen für die Jahre 2010 bis 2019. Der Datensatz umfasste etwa 5,7 Millionen Versicherte. In Deutschland werden Leistungsdaten in allen Sektoren des Gesundheitssystems erhoben, so dass dieser Datensatz einen repräsentativen Überblick über den deutschen Versorgungskontext bietet.

Der Datensatz enthält Informationen zur Demographie der Patienten (Alter, Geschlecht), zur ambulanten Behandlung (ICD-Codes, durchgeführte Maßnahmen, Art des Arztes), zur stationären Behandlung (ICD-Codes, Operations- und Prozeduren-Codes (OPS)), zu den Verordnungen (ambulant und stationär).

#### *Studiendesign*

Es wurde eine retrospektive Querschnittsanalyse durchgeführt, um die Prävalenz der Patienten zu schätzen, welche bereits zwei CLL spezifische Vortherapien erhielten. Da die Behandlungshistorie vor 2010 nicht bekannt ist, werden ab 2015 Prävalenzschätzungen für die Anzahl der Patienten in jedem Therapiezyklus gegeben. Therapielinien, die im Jahr 2010 innerhalb der Daten erscheinen, können keiner Erstlinien- oder weiterführenden Therapie zugeordnet werden. Es zeigte sich, dass 98,5 % aller Patienten, die von der ersten bis zur dritten Therapielinie fortschritten, dies in 1 825 Tagen taten. Daher werden ab 2015 Prävalenz- und Inzidenzschätzungen für die Anzahl der Patienten in jedem Therapiezyklus berichtet.

#### *Studienpopulation*

In der Analyse wurden alle Patienten mit mindestens einer bestätigten stationären Haupt- oder Nebendiagnose der CLL (ICD-10-Code: C91.1-) oder zwei bestätigten ambulanten Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) einbezogen. Patienten mit zensiertem Geschlecht oder einer Nachbeobachtungszeit von weniger als einem Jahr wurden von den

Analysen ausgeschlossen. Patienten wurden als CLL-prävalent für ein bestimmtes Jahr identifiziert, wenn sie in diesem Jahr mindestens einen Tag lang versichert waren und ihre erste CLL-Diagnose vor oder während dieses Jahres gestellt wurde. Die Patienten wurden als behandlungs-prävalent definiert, wenn sie eine CLL-spezifische Therapie erhielten und diese behandlungskonform im Sinne einer Fachinformations-gerechten Therapie definiert war (basierend auf den entsprechenden Fachinformationen und den Leitlinien). Als nicht behandlungskonform galt ein Therapieregime, sofern es einer Off-Label-Therapie in einem bestimmten Jahr entsprach.

#### *Auswahl CLL spezifischer Arzneimittel*

Für die Analyse der Therapiekaskaden wurden ambulante Verordnungen und stationäre OPS-Schlüssel auf der Basis der in Deutschland für die CLL zugelassenen Arzneimittel sowie der empfohlenen Therapieschemata der S3-Leitlinie [6] und der DGHO-Leitlinie [1] herangezogen. Arzneimittel wurden anhand ihrer jeweiligen Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC)-Codes identifiziert.

#### *Definition der Therapielinien*

Patienten wurden als erstlinien-prävalent definiert, wenn sie eine Erstlinienbehandlung erhielten, die vor oder in einem bestimmten Jahr begann und nach oder im selben Jahr endete. Nachstehende Zyklen wurden entsprechend definiert. Die Therapielinien wurden im Detail wie folgt definiert: zunächst wurden alle relevanten Verordnungen und die arzneimittelbezogenen OPS-Schlüssel für jeden Patienten ausgewählt und ihr Verordnungsdatum als Startdatum festgelegt. Zweitens wurde zu jedem Verordnungsdatum ein Therapiefenster von 28 Tagen hinzugefügt, wodurch ein Enddatum und ein Zeitfenster entstanden. Die Länge des Therapiefensters wurde in Übereinstimmung mit den Behandlungsschemata von Chemotherapeutika gewählt, die in 28-Tage-Zyklen verabreicht werden. Für einen bestimmten Patienten wurden alle erhaltenen Arzneimittel mit aufeinander folgenden, sich überschneidenden Therapiefenstern zu einer Therapielinie zusammengefasst (Abbildung 3-6, A). Patienten mit Therapien, die eine Lücke von mehr als oder gleich 14 Tagen aufwiesen, wurden zusammengefasst, um einen gewissen Spielraum für die Nichteinhaltung der Leitlinien zu schaffen (Abbildung 3-6, B). Eine Therapielinie war für ein bestimmtes Jahr vorherrschend, wenn die Therapielinie vor oder in diesem Jahr begann und in oder nach diesem Jahr endete. Zielgerichtete Therapien wie z. B. Ibrutinib werden nicht in Behandlungszyklen verabreicht. Allerdings wurden alle aufeinanderfolgenden Therapielinien mit gleichem Regime zusammengefasst, um größere Verordnungszyklen (z. B. vierteljährlich) zu berücksichtigen (Abbildung 3-6, C).

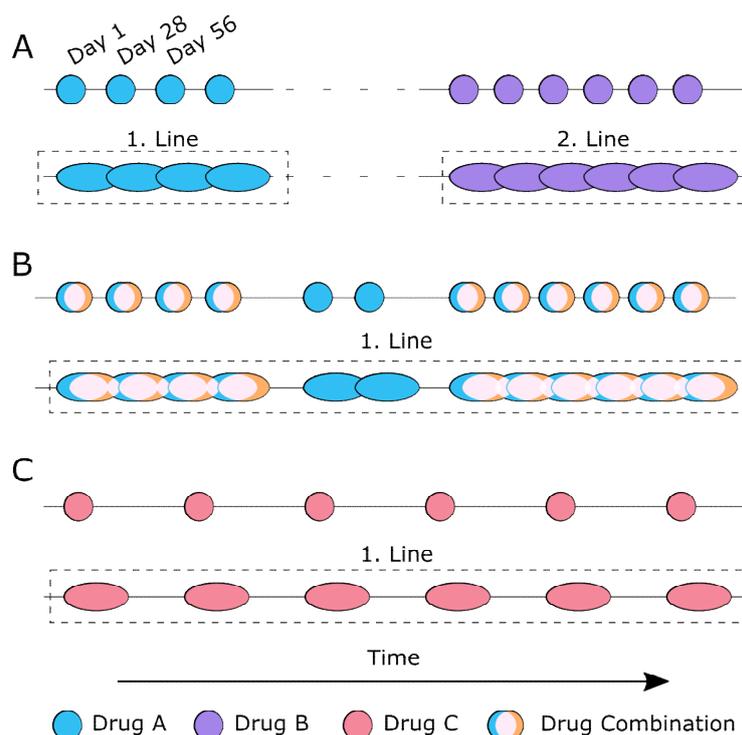


Abbildung 3-6: Definition der Therapielinien.

Das Verordnungsdatum für alle CLL-relevanten Verschreibungen (farbige Punkte) wurde dem Datensatz entnommen. Für jede Verschreibung wurde das Verordnungsdatum angenommen (Punkt auf der Linie) und ein Zeitfenster von 28 Tagen hinzugefügt (ovale Punkte). A) Sich überschneidende Zeitfenster wurden zu Therapielinien zusammengefasst (gestrichelte Kästchen), B) Es wurde ein gewisser Spielraum für Terminprobleme und vorübergehende Unverträglichkeiten eingeräumt, C) Gleiche, aufeinanderfolgende Therapien wurden zusammengelegt, um längere Verschreibungszyklen bei Nicht-Chemotherapie zu berücksichtigen.

### Hochrechnung auf die deutsche GKV-Bevölkerung

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse wurden, falls explizit erwähnt, auf die gesamte deutsche GKV-Bevölkerung skaliert. Zu diesem Zweck wurde ein Hochrechnungsfaktor für verschiedene Alters- und Geschlechtskohorten berechnet. Alterskohorten wurden für unter 15 Jahre definiert, danach alle 5 Jahre bis zum Alter von 80 Jahren und über 80 Jahren. Für jede Kohorte und jedes Jahr wurde die Gesamtzahl der Patienten in der GKV-Population [22] durch die Gesamtzahl der Patienten des Sekundärdatensatz dividiert. Als nächstes wurde jede Kohorte der CLL-Population mit dem jeweiligen Faktor multipliziert. Die alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung diente dazu, die potenzielle demografische Verzerrung im Datensatz zu berücksichtigen.

### Ergebnisse der Sekundärdatensatzanalyse

Aus dem Datensatz wurden für den Zeitraum zwischen 2010 und 2019 insgesamt 4 453 Patienten mit CLL (ICD C91.1-, M2Q-Kriterium, Methoden) ermittelt. Eine Untergruppe von 326 Patienten wurde entfernt, da sie das einjährige Nachbeobachtungskriterium nach der

Erstdiagnose nicht erfüllten. Von den verbleibenden Patienten waren 2 577 männlich und 1 550 weiblich, das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose betrug 66 Jahre.

Der Algorithmus ermittelt die Anzahl der Patienten, die sich einer Erst- oder weiteren Therapie unterzogen. Demnach erhielten von den 4 127 CLL-Patienten nur 1 120 eine CLL-spezifische Behandlung gemäß Fachinformation. Über den gesamten zur Verfügung stehenden Zeitraum betrug die mediane Dauer einer Therapielinie 157 Tage (Min. 28, Max. 3448). Die mediane Therapiefreie Zeit zwischen den Therapielinien betrug 383 Tage (Min. 15, Max. 2954). Im Jahr 2019 befanden sich 377 Patienten (GKV: 8 881) unter fachinformations-gerechter- und 30 Patienten (GKV: 677) unter Off-Label-Behandlung (Tabelle 3-8, Tabelle 3-9). Insgesamt 237 Patienten (GKV: 5 600) befanden sich in einer Erstlinientherapie, 112 Patienten (GKV: 2 754) in einer Zweitlinientherapie und 54 Patienten (GKV: 1 183) in einer weiterführenden Therapie.

Tabelle 3-8: Jahresprävalenz der Therapielinien

Therapielinie	2015		2016		2017		2018		2019	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Linie	178	7.1	201	7.4	192	6.6	225	7.4	237	7.5
2. Linie	63	2.5	64	2.4	85	2.9	87	2.9	112	3.6
3. Linie	16	0.6	22	0.8	27	0.9	39	1.3	45	1.4
≥ 3. Linie	20	0.8	31	1.1	35	1.2	47	1.5	54	1.7
Konform <sup>a</sup>	243	9.7	285	10.5	296	10.2	344	11.3	377	12.0
Nicht konform <sup>a</sup>	41	1.6	39	1.4	41	1.4	30	1.0	30	1.0
Unbehandelt	2 209	88.6	2 383	88.0	2 555	88.3	2 670	87.7	2 734	87.0
<b>Total</b>	<b>2 493</b>	<b>100.0</b>	<b>2 707</b>	<b>100.0</b>	<b>2 892</b>	<b>100.0</b>	<b>3 044</b>	<b>100.0</b>	<b>3 141</b>	<b>100.0</b>

<sup>a</sup> Als „konform“ werden Therapielinien bezeichnet, die gemäß deutscher Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.  
Quelle: [23]

Tabelle 3-9: Jahresprävalenz der Therapielinien extrapoliert auf die GKV-Bevölkerung

Therapielinie	2015		2016		2017		2018		2019	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Linie	5 012	7.2	5 708	7.3	5 832	6.9	5 457	7.7	5 600	7.4
2. Linie	1 644	2.4	1 680	2.2	2 305	2.7	1 935	2.7	2 754	3.6
3. Linie	448	0.6	580	0.7	663	0.8	808	1.1	983	1.3
≥ 3. Linie	556	0.8	865	1.1	860	1.0	981	1.4	1 183	1.6
Konform <sup>a</sup>	6 748	9.7	7 944	10.2	8 484	10.0	8 018	11.3	8 881	11.8
Nicht konform <sup>a</sup>	1 055	1.5	1 187	1.5	1 246	1.5	682	1.0	677	0.9
Unbehandelt	61 947	88.8	68 753	88.3	75 061	88.5	62 047	87.7	65 963	87.3
<b>Total</b>	<b>69 750</b>	<b>100,0</b>	<b>77 884</b>	<b>100,0</b>	<b>84 791</b>	<b>100,0</b>	<b>70 747</b>	<b>100,0</b>	<b>75 521</b>	<b>100,0</b>

<sup>a</sup> Als „konform“ werden Therapielinien bezeichnet, die gemäß deutscher Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.  
Quelle: [23]

Zusammenfassend zeigt sich für das Jahr 2019 in diesen Sekundärdaten von 4,2 Millionen GKV-versicherten Patienten aus Deutschland und der Exploration der Daten auf die GKV-Gesamtbevölkerung von 73,3 Millionen eine absolute Anzahl an 1 183 GKV-versicherte Patienten mit einer CLL-Erkrankung Drittlinientherapie gemäß Fachinformation [23]. Dies bestätigt die in vorangegangenen G-BA Beschlüssen veröffentlichte Spanne von 550 – 2 060 GKV-versicherten Patienten mit mindestens zwei Vortherapien [24]. Die zugrundeliegenden Daten der BKK unterschätzen möglicherweise die Prävalenz aufgrund des „healthy worker effects“ [25]. Eine genaue quantitative Abschätzung ist nicht möglich.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Duvelisib (Copiktra <sup>®</sup> ) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	719 – 8 626	630 – 7 561
Quelle: Berechnungsschritte der Epidemiologie [26]		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.*

Eine präzise Schätzung, wie hoch der Anteil der CLL-Patienten ist, die rezidivierend oder refraktär sind, kann aus den Angaben zur Prävalenz und Inzidenz basierend auf den Daten des ZfKD des RKI nicht abgeleitet werden, da valide Angaben hinsichtlich des Anteils rezidivierender oder refraktärer Patienten nicht verfügbar sind.

### **Schritt 3: Anteil der CLL-Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien**

Das zugrunde liegende Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patienten nach mindestens 2 Vortherapien. Demnach werden zur Berechnung der Zielpopulation die Zahlen der 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt. Des Weiteren werden prozentuale Angaben aus veröffentlichten Quellen herangezogen. Diese beziehen zwar nicht ausschließlich deutsche Patienten mit ein und nicht ausschließlich Patienten mit mindestens 2 Vortherapien, werden aber als hinreichend valide erachtet eine Näherung der Zielpopulation zu erreichen. Es werden ausschließlich Quellen mit rezidivierten oder refraktären Patienten und einem Krankheitsprogress nach Zweitlinientherapie herangezogen. Es werden nur Daten herangezogen, die gemäß Leitlinie eine Drittlinientherapie nach einer PD oder SD erfordern [1]. Die Recherche beruht auf einer orientierenden Suche bei PubMed und wurde durch eine Freihandsuche ergänzt. Hierbei ergibt sich eine Spanne von **5 – 60 % der CLL-Patienten, die nach erfolgter Zweitlinientherapie weitere Therapien benötigen** (Tabelle 3-11). Die Spanne ist mit einer Unsicherheit behaftet, da auch teilweise Patienten mit nur einer Vortherapie in den Studien eingeschlossen sind.

Tabelle 3-11: Literaturrecherche zu CLL-Patienten mit im Median/Mittel mindestens 2 Vortherapien

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<b>Letzte Vortherapie</b>	<b>Angaben</b>
Byrd et al. (2020)	Median (Min – Max): 2 (1 – 13)	Acalabrutinib	ORR: 94% <b>Weitere Therapie nötig: 6 %</b>
Lin et al. (2020)	Median (Min – Max): 4 (2 – 9)	Progression nach Venetoclax	ORR: 91 % <b>Weitere Therapie nötig: 9 %</b>
Mato et al. (2020)	Median (Min – Max): 3 (0 – 11)	Progression nach Venetoclax	ORR: 69 % <b>Weitere Therapie nötig: 31 %</b>
Fraser et al. (2019)	1, $\geq 2$	Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab	<b>PD oder Rezidiv: 9,3 %</b>
		Placebo + Bendamustin + Rituximab	<b>PD oder Rezidiv: 51,2 %</b>
		Total	<b>PD oder Rezidiv: 30,3 %</b>
Seymour et al. (2018)	1, 2, $\geq 3$	Venetoclax + Rituximab	CR: 8,2 %/ORR 92,3 % <b>Weitere Therapie nötig: 7,7 %</b>

Autor (Jahr)	Anzahl der Vortherapien	Letzte Vortherapie	Angaben
		Bendamustin +Rituximab	CR: 3,6 %/ORR: 72,3 % <b>Weitere Therapie nötig: 27,7 %</b>
Qin et al. (2018)	Median (Min – Max): 2 (0 – 7)	Obinutuzumab	ORR: 75 % <b>Weitere Therapie nötig: 25 %</b>
Mato et al. (2017)	Median (Min – Max): 2 (0 – 10)	Ibrutinib → Idelalisib	ORR: 46 % <b>Weitere Therapie nötig: 54 %</b>
	Median (Min – Max): 2 (0 – 7)	Idelalisib → Ibrutinib	ORR: 75 % <b>Weitere Therapie nötig: 25 %</b>
	Median (Min – Max): 2 (0 – 10)	Kinase Inhibitor → Venetoclax	ORR: 74 % <b>Weitere Therapie nötig: 26 %</b>
Zelenetz et al. (2017)	Median (25. Perzentil, 75. Perzentil): 2 (1, 4)	Bendamustin + Rituximab + Idelalisib	CR+PR: 1,4 % + 68,6 % <b>Weitere Therapie nötig: 30 %</b>
		Bendamustin + Rituximab	CR+PR: 0,5 % + 44,5 % <b>Weitere Therapie nötig: 55 %</b>
Byrd et al. (2016)	Median (Min – Max): 3 (1 – 13)	Acalabrutinib	ORR: 95 % <b>Weitere Therapie nötig: 5 %</b>
Chanan-Khan et al. (2015/2016)	Mittelwert (Min – Max): 2 (1 – 11)	Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab	ORR: 83 % <b>Weitere Therapie nötig: 7 %</b>
		Bendamustin + Rituximab	ORR: 68 % <b>Weitere Therapie nötig: 32 %</b>
Ninkovic et al. (2015)	1: 28 % 2: 32 % ≥3: 40 %	Bendamustin + Rituximab	ORR: 76 % <b>Weitere Therapie nötig: 24 %</b>
	1: 13 % 2: 13 % ≥3: 75 %	Bendamustin	ORR: 50 % <b>Weitere Therapie nötig: 50 %</b>
Furman et al. (2014)	Median (Min – Max): 3 (1 – 12)	Idelalisib + Rituximab	ORR: 81 % <b>Weitere Therapie nötig: 19 %</b>
Dlouhy et al. (2012)	1: 60 % 2: 26 % ≥3: 14	Fludarabin	ORR: 40 %
		Fludarabin + Cyclophosphamid	ORR: 71 %
		Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid	ORR: 91 % <b>Weitere Therapie nötig: 9 % – 60 %</b>

Autor (Jahr)	Anzahl der Vortherapien	Letzte Vortherapie	Angaben
Auflistung gemäß Aktualität Quellen: [27-39]			

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 87,66 % (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland

Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2022	83 591 000
GKV-Versicherte insgesamt im Jahr 2020*	73 274 131
Anteil GKV-Versicherter (%) an Gesamtbevölkerung	<b>87,66 %</b>
* Es liegen keine aktuelleren Zahlen vor. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [40; 41]	

Tabelle 3-13: Anzahl der CLL-Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien

	Anzahl der Patienten	GKV <sup>2</sup>
5-Jahresprävalenz <sup>1</sup>	14 376	-
5 % (untere Spanne)	719	630
60 % (obere Spanne)	8 626	7 561
Eigene Berechnungen		
<sup>1</sup> Quelle: Tabelle 3-7		
<sup>2</sup> Quelle: Tabelle 3-12: 87,66 %		

Es ergibt sich demnach eine Berechnung von **630 – 7 561 GKV-versicherten CLL-Patienten mit mindestens 2 Vortherapien** (Tabelle 3-13).

Berücksichtigt man abschließend noch Patienten, die nach Auftreten eines Rezidivs nicht sofort behandlungsbedürftig werden (watch & wait) [1] verringert sich die Zahl der Patienten in der Zielpopulation. Verlässliche Zahlen wie viele Patienten zunächst nicht behandelt werden, liegen nicht vor.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Nicht quantifizierbar	630 – 7 561
CLL: chronischer lymphatischer Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitten 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Duvelisib profitieren. Im Modul 4B wird dargelegt, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Duvelisib vorliegt.

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation anhand der Daten des ZfKD und publizierten Daten zu vortherapierten Patienten sowie einer Sekundärdatenanalyse hergeleitet.

### 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.*

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgt auf Grundlage aktueller Leitlinien sowie Fachpublikationen, die in einer orientierenden Suche (Stand: 30.11.2021) identifiziert wurden.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten auf Grundlage von ZfKD-Daten. Die Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten und der Gesamtbevölkerung in Deutschland beruhen auf den Angaben der Bundesministerium für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamtes. [21; 41]. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte anhand von publizierten Daten sowie einer Sekundärdatenanalyse.

### 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie 2020* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html#head-authorlist>.
2. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
3. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A. & Zelenetz, A. D. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-90.
4. Hallek, M., Shanafelt, T. D. & Eichhorst, B. 2018. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*, 391, 1524-37.
5. Hallek, M. 2019. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*, 94, 1266-87.
6. Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., (AWMF), 2018. *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/> [Zugriff am abgerufen am: 29.07.2021].
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation - Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten - Stand: Juni 2021.
8. Janssen-Cilag International NV 2021. Fachinformation - IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg - Stand: Januar 2021.
9. Gilead Sciences Ireland UC 2021. Fachinformation - Zydelig® Filmtabletten - Stand: September 2021.
10. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Bendamustin Kabi 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Februar 2019.
11. AstraZeneca AB 2021. Fachinformtion - Calquence® 100 mg Hartkapseln - Stand: November 2021.
12. Ghia, P. & Hallek, M. 2014. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 99, 965.
13. Scarfò, L., Ferreri, A. J. & Ghia, P. 2016. Chronic lymphocytic leukaemia. *Critical reviews in oncology/hematology*, 104, 169-82.

14. Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., Grant, B., Sharman, J. P., Coleman, M. & Wierda, W. G. 2013. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 369, 32-42.
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2021. Venclyxto® (Venetoclax) Filmtabletten: Aktualisierte Empfehlungen zum Tumorlysesyndrom (TLS) bei Patienten mit CLL. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2021/20210610.pdf>.
16. Thurmes, P., Call, T., Slager, S., Zent, C., Jenkins, G., Schwager, S., Bowen, D., Kay, N. & Shanafelt, T. 2008. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 49, 49-56.
17. Verastem Inc. 2019. Duvelisib Investigator's Brochure.
18. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report: Copiktra®.
19. Catovsky, D., Richards, S., Matutes, E., Oscier, D., Dyer, M., Bezares, R., Pettitt, A., Hamblin, T., Milligan, D. & Child, J. 2007. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 370, 230-9.
20. Keating, M. J., Flinn, I., Jain, V., Binet, J.-L., Hillmen, P., Byrd, J., Albitar, M., Brettman, L., Santabarbara, P. & Wacker, B. 2002. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 99, 3554-61.
21. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe.
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe.
23. SmartStep Data Institute 2022. Bericht zur Sekundärdatenanalyse zur Indikation Chronisch Lymphatische Leukämie.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung).
25. Baillargeon, J. 2001. Characteristics of the healthy worker effect. *OCCUPATIONAL MEDICINE-PHILADELPHIA-*, 16, 359-66.
26. Secura Bio 2021. Berechnungsschritte der Epidemiologie.

27. Byrd, J. C., Wierda, W. G., Schuh, A., Devereux, S., Chaves, J. M., Brown, J. R., Hillmen, P., Martin, P., Awan, F. T. & Stephens, D. M. 2020. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 135, 1204-13.
28. Byrd, J. C., Harrington, B., O'Brien, S., Jones, J. A., Schuh, A., Devereux, S., Chaves, J., Wierda, W. G., Awan, F. T. & Brown, J. R. 2016. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 374, 323-32.
29. Chanan-Khan, A., Cramer, P., Demirkan, F., Fraser, G., Silva, R. S., Grosicki, S., Pristupa, A., Janssens, A., Mayer, J. & Bartlett, N. L. 2016. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 17, 200-11.
30. Fraser, G., Cramer, P., Demirkan, F., Silva, R. S., Grosicki, S., Pristupa, A., Janssens, A., Mayer, J., Bartlett, N. & Dillhuydy, M.-S. 2019. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*, 33, 969-80.
31. Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., Barrientos, J. C., Zelenetz, A. D., Kipps, T. J. & Flinn, I. 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 370, 997-1007.
32. Seymour, J. F., Kipps, T. J., Eichhorst, B., Hillmen, P., D'Rozario, J., Assouline, S., Owen, C., Gerecitano, J., Robak, T. & De la Serna, J. 2018. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378, 1107-20.
33. Zelenetz, A. D., Barrientos, J. C., Brown, J. R., Coiffier, B., Delgado, J., Egyed, M., Ghia, P., Illés, Á., Jurczak, W. & Marlton, P. 2017. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, 18, 297-311.
34. Dlouhy, I., Ghita, G., Baumann, T., Gine, E., Villamor, N., Rozman, M., Martinez-Trillos, A., Lopez-Guillermo, A. & Delgado, J. 2012. Retreatment with purine analogs in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia research*, 36, 1521-5.
35. Lin, V. S., Lew, T. E., Handunnetti, S. M., Blombery, P., Nguyen, T., Westerman, D. A., Kuss, B. J., Tam, C. S., Roberts, A. W. & Seymour, J. F. 2020. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 135, 2266-70.

36. Mato, A., Hill, B., Lamanna, N., Barr, P., Ujjani, C., Brander, D., Howlett, C., Skarbnik, A., Cheson, B. & Zent, C. 2017. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Annals of Oncology*, 28, 1050-6.
37. Mato, A. R., Roeker, L. E., Jacobs, R., Hill, B. T., Lamanna, N., Brander, D., Shadman, M., Ujjani, C. S., Yazdy, M. S. & Perini, G. F. 2020. Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. *Clinical Cancer Research*, 26, 3589-96.
38. Ninkovic, M., Fiegl, M., Mian, M., Mondello, P., Kocher, F., Waldthaler, C., Verdorfer, I., Steurer, M., Gastl, G. & Pircher, A. 2015. Routine use of bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia: an observational study. *Anticancer research*, 35, 5129-39.
39. Qin, Y., Song, Y., Shen, Z., Du, X., Ji, W., Hsu, W., Zhu, J. & Shi, Y. 2018. Safety and efficacy of obinutuzumab in Chinese patients with B-cell lymphomas: a secondary analysis of the GERSHWIN trial. *Cancer Communications*, 38, 1-9.
40. Bundesministerium für Gesundheit 2021. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2020.
41. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2021. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-15 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Duvelisib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 25 mg 2 x täglich in 28-Tage-Zyklen	<b>Duvelisib:</b> 365	<b>Duvelisib:</b> 1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Venetoclax + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Venetoclax:</b> <u>Woche 1:</u> 20 mg 1 x täglich  <u>Woche 2:</u> 50 mg 1 x täglich  <u>Woche 3:</u> 100 mg 1 x täglich  <u>Woche 4:</u> 200 mg 1 x täglich  <u>Kontinuierlich ab</u> <u>Woche 5:</u> 400 mg 1 x täglich  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Venetoclax:</b> 365           <b>Rituximab:</b> 1           <b>Rituximab:</b> 5           <b>Rituximab:</b> 1           <b>Rituximab:</b> 1	<b>Venetoclax:</b> 1           <b>Rituximab:</b> 1           <b>Rituximab:</b> 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)
Venetoclax + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Venetoclax:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 400 mg 1 x täglich  <b>Rituximab:</b> Keine Gabe von Rituximab im 2. Jahr	<b>Venetoclax:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 0	<b>Venetoclax:</b> 1  <b>Rituximab:</b> 0
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Ibrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 420 mg 1 x täglich	<b>Ibrutinib:</b> 365	<b>Ibrutinib:</b> 1
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Ibrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 420 mg 1 x täglich  <b>Bendamustin:</b> <u>Zyklus 1:</u> 70 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 2 und Tag 3 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 70 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 und Tag 2 eines 28-Tage-Zyklus  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Ibrutinib:</b> 365  <b>Bendamustin:</b> 1  5  <b>Rituximab:</b> 1  5	<b>Ibrutinib:</b> 1  <b>Bendamustin:</b> 2  2  <b>Rituximab:</b> 1  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)
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Ibrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 420 mg 1 x täglich  <b>Bendamustin:</b> Keine Gabe von Bendamustin im 2. Jahr  <b>Rituximab:</b> Keine Gabe von Rituximab im 2. Jahr	<b>Ibrutinib:</b> 365  <b>Bendamustin:</b> 0  <b>Rituximab:</b> 0	<b>Ibrutinib:</b> 1  <b>Bendamustin:</b> 0  <b>Rituximab:</b> 0
Idelalisib + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Idelalisib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 150 mg 2 x täglich  <b>Rituximab:</b> <u>Woche 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0  <u>Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1	<b>Idelalisib:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 1  7	<b>Idelalisib:</b> 1  <b>Rituximab:</b> 1  1
Idelalisib + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Idelalisib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 150 mg 2 x täglich  <b>Rituximab:</b> Keine Gabe von Rituximab im 2. Jahr	<b>Idelalisib:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 0	<b>Idelalisib:</b> 1  <b>Rituximab:</b> 0
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Acalabrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 100 mg 2 x täglich	<b>Acalabrutinib:</b> 365	<b>Acalabrutinib:</b> 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)
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<p><b>Fludarabin:</b> <u>Zyklus 1-6:</u> 25 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage-Zyklus</p> <p><b>Cyclophosphamid:</b> <u>Zyklus 1-6:</u> 250 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1,2, 3 eines 28-Tage-Zyklus</p> <p><b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus</p> <p><u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus</p>	<p><b>Fludarabin:</b> 6</p> <p><b>Cyclophosphamid:</b> 6</p> <p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>5</p>	<p><b>Fludarabin:</b> 3</p> <p><b>Cyclophosphamid:</b> 3</p> <p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>1</p>
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<p><b>Bendamustin:</b> <u>Zyklus 1-4:</u> 70 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1, 2 eines 28-Tage-Zyklus</p> <p><b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus</p> <p><u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus</p>	<p><b>Bendamustin:</b> 6</p> <p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>5</p>	<p><b>Bendamustin:</b> 2</p> <p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>1</p>



*Duvelisib*

Die empfohlene Dosierung von Duvelisib liegt bei 25 mg zweimal täglich in 28-Tage-Zyklen. Duvelisib wird oral eingenommen [1].

*Venetoclax + Rituximab*

Die empfohlene Dosierung von Venetoclax wird über einen Zeitraum von fünf Wochen auftitriert und schrittweise auf 400 mg Venetoclax erhöht. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über sieben Tage in Woche 1. Die Auftitrierung sieht in Woche 2 eine Erhöhung der Dosis von 20 mg auf 50 mg täglich, in Woche 3 auf 100 mg täglich, in Woche 4 auf 200 mg täglich und in Woche 5 auf 400 mg täglich vor. Anschließend wird Venetoclax mit 400 mg täglich über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren empfohlen. Nach sieben Tagen mit einer Dosis von 400 mg Venetoclax (Woche 5) wird die Kombinationstherapie mit Rituximab begonnen. Venetoclax wird oral eingenommen [2].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Rituximab wird als Infusion verabreicht [2].

*Ibrutinib Monotherapie*

Die empfohlene Dosierung von Ibrutinib liegt bei 420 mg einmal täglich. Es ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Ibrutinib wird oral eingenommen [3].

*Ibrutinib + Bendamustin +Rituximab*

Die empfohlene Dosierung von Ibrutinib liegt bei 420 mg einmal täglich. Es ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Ibrutinib wird oral eingenommen [3].

Die empfohlene Dosierung von Bendamustin liegt bei 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 2 und Tag 3 im ersten 28-Tage-Zyklus und bei 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 2 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Bendamustin wird als Infusion verabreicht [3].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Rituximab wird als Infusion verabreicht [3].

*Idelalisib + Rituximab*

Die empfohlene Dosierung von Idelalisib liegt bei 150 mg zweimal täglich. Es ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Idelalisib wird oral eingenommen [4].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 in der ersten Woche und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20. Rituximab wird als Infusion verabreicht [5].

*Acalabrutinib*

Die empfohlene Dosierung von Acalabrutinib liegt bei 100 mg zweimal täglich. Es ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Acalabrutinib wird oral eingenommen [6].

*Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab*

Die empfohlene Dosierung von Fludarabin liegt bei 25 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, Tag 2 und Tag 3 eines 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen. Fludarabin wird als Infusion verabreicht [7].

Die empfohlene Dosierung von Cyclophosphamid liegt bei 250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, Tag 2 und Tag 3 eines 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen. Cyclophosphamid wird als Infusion verabreicht [7].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Rituximab wird als Infusion verabreicht [7].

*Bendamustin + Rituximab*

Die empfohlene Dosierung von Bendamustin liegt bei 70 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 und Tag 2 für sechs 28-Tage-Zyklen. Bendamustin wird als Infusion verabreicht [8].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Rituximab wird als Infusion verabreicht [8].

*Chlorambucil + Rituximab*

Die empfohlene Dosierung von Chlorambucil liegt bei 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) an Tag 1 und Tag 15 für sechs 28-Tage-Zyklen. Chlorambucil wird oral eingenommen [9].

Die empfohlene Dosierung von Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Rituximab wird als Infusion verabreicht [9].

*Best Supportive Care*

Für Best Supportive Care, die bestmögliche optimierte unterstützende Behandlung, können keine spezifischen Angaben getroffen werden, da diese patientenindividuell variiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Duvelisib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 25 mg 2 x täglich in 28-Tage-Zyklen	<b>Duvelisib:</b> 365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Venetoclax + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Venetoclax:</b> <u>Woche 1:</u> 20 mg 1 x täglich  <u>Woche 2:</u> 50 mg 1 x täglich  <u>Woche 3:</u> 100 mg 1 x täglich  <u>Woche 4:</u> 200 mg 1 x täglich  <u>Kontinuierlich ab</u> <u>Woche 5:</u> 400 mg 1 x täglich  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Venetoclax:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Venetoclax + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Venetoclax:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 400 mg 1 x täglich  <b>Rituximab:</b> Keine Gabe von Rituximab im 2. Jahr	<b>Venetoclax:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 0
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Ibrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 420 mg 1 x täglich	<b>Ibrutinib:</b> 365
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Ibrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 420 mg 1 x täglich  <b>Bendamustin:</b> <u>Zyklus 1:</u> 70 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 2 und Tag 3 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 70 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 und Tag 2 eines 28-Tage-Zyklus  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Ibrutinib:</b> 365  <b>Bendamustin:</b> 12  <b>Rituximab:</b> 6
Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Ibrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 420 mg 1 x täglich  <b>Bendamustin:</b> Keine Gabe von Bendamustin im 2. Jahr  <b>Rituximab:</b> Keine Gabe von Rituximab im 2. Jahr	<b>Ibrutinib:</b> 365  <b>Bendamustin:</b> 0  <b>Rituximab:</b> 0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Idelalisib+ Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Idelalisib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 150 mg 2 x täglich  <b>Rituximab:</b> <u>Woche 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0  <u>Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1	<b>Idelalisib:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 8
Idelalisib+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Idelalisib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 150 mg 2 x täglich  <b>Rituximab:</b> Keine Gabe von Rituximab im 2. Jahr	<b>Idelalisib:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 0
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Acalabrutinib:</b> <u>Kontinuierlich:</u> 100 mg 2 x täglich	<b>Acalabrutinib:</b> 365
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Fludarabin:</b> <u>Zyklus 1-6:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage-Zyklus  <b>Cyclophosphamid:</b> <u>Zyklus 1-6:</u> 250 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1,2, 3 eines 28-Tage-Zyklus  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Fludarabin:</b> 18  <b>Cyclophosphamid:</b> 18  <b>Rituximab:</b> 6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Bendamustin:</b> <u>Zyklus 1-4:</u> 70 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1, 2 eines 28-Tage-Zyklus  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Bendamustin:</b> 12  <b>Rituximab:</b> 6
Chlorambucil + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Chlorambucil:</b> <u>Zyklus 1-6:</u> 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 eines 28-Tage Zyklus  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 0 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2-6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<b>Chlorambucil:</b> 12  <b>Rituximab:</b> 6
BSC	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>BSC:</b> Patientenindividuell	<b>BSC:</b> Patientenindividuell
<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>BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Duvelisib:</b> 365	<b>Duvelisib:</b> 50 mg (2 x 25 mg)	<b>Duvelisib:</b> 18 250 mg



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> 365  <b>Bendamustin:</b> 6  <b>Rituximab:</b> 6	<b>Ibrutinib:</b> 420 mg  <b>Bendamustin:</b> 133 mg  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2-6:</u> 950 mg	<b>Ibrutinib:</b> 153 300 mg  <b>Bendamustin:</b> 1 596 mg  <b>Rituximab:</b> 5 462,5 mg
Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> 365  <b>Bendamustin:</b> 0  <b>Rituximab:</b> 0	<b>Ibrutinib:</b> 420 mg  <b>Bendamustin:</b> 0 mg  <b>Rituximab:</b> 0 mg	<b>Ibrutinib:</b> 153 300 mg  <b>Bendamustin:</b> 0 mg  <b>Rituximab:</b> 0 mg
Idelalisib+ Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Idelalisib:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 8	<b>Idelalisib:</b> 300 mg (2 x 150 mg)  <b>Rituximab:</b> <u>Woche 1:</u> 712,5 mg  <u>Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20:</u> 950 mg	<b>Idelalisib:</b> 109 500 mg  <b>Rituximab:</b> 7 362,50 mg
Idelalisib+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Idelalisib:</b> 365  <b>Rituximab:</b> 0	<b>Idelalisib:</b> 300 mg (2 x 150 mg)  <b>Rituximab:</b> 0 mg	<b>Idelalisib:</b> 109 500 mg  <b>Rituximab:</b> 0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Acalabrutinib:</b> 365	<b>Acalabrutinib:</b> 200 mg (2 x 100 mg)	<b>Acalabrutinib:</b> 73 000 mg
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Fludarabin:</b> 18  <b>Cyclophosphamid</b> 18  <b>Rituximab:</b> 6	<b>Fludarabin:</b> 47,5 mg  <b>Cyclophosphamid:</b> 475 mg  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2-6:</u> 950 mg	<b>Fludarabin:</b> 855 mg  <b>Cyclophosphamid:</b> 8 550 mg  <b>Rituximab:</b> 5 462,5 mg
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Bendamustin:</b> 6  <b>Rituximab:</b> 6	<b>Bendamustin:</b> 133 mg  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2-6:</u> 950 mg	<b>Bendamustin:</b> 1 596 mg  <b>Rituximab:</b> 5 462,5 mg
Chlorambucil + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Chlorambucil:</b> 12  <b>Rituximab:</b> 6	<b>Chlorambucil:</b> 38,5 mg  <b>Rituximab:</b> <u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2-6:</u> 950 mg	<b>Chlorambucil:</b> 462 mg  <b>Rituximab:</b> 5 462,5 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
BSC	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	BSC: Patienten-individuell	BSC: Patienten-individuell	BSC: Patienten-individuell
BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist in Tabelle 3-17 dargestellt.

Eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers ist nicht zweckmäßig, da die DDD per Definition eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt [10].

Im Rahmen dieses Dossiers wird daher für Duvelisib und die zweckmäßigen Vergleichstherapien der Jahresverbrauch pro Patient anhand der Dosierungsangaben in den jeweiligen Fachinformationen berechnet. Als Grundlage wurden zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von der Körperoberfläche die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ verwendet. Dort wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,00 kg und eine durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m angegeben [11].

Die Körperoberfläche wurde mit der Du Bois-Formel berechnet [12]:

$$\begin{aligned} \text{Körperoberfläche in m}^2 \\ = 0,007184 \times \text{Körpergröße in cm}^{0,725} \times \text{Körpergewicht in kg}^{0,425} \end{aligned}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,9 m<sup>2</sup>.

*Duvelisib*

Die empfohlene Dosis für Duvelisib beträgt 25 mg zweimal täglich. Dies entspricht einem Verbrauch von 50 mg pro Behandlungstag. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 18 250 mg [1].

*Venetoclax + Rituximab*

Die empfohlene Dosis für Venetoclax beträgt 20 mg einmal täglich in Woche 1, 50 mg einmal täglich in Woche 2, 100 mg einmal täglich in Woche 3 und 200 mg einmal täglich in Woche 4 und 400 mg einmal täglich ab Woche 5. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient im ersten Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 137 390 mg vor. Bei 365 Behandlungstagen im zweiten Jahr mit je 400 mg einmal täglich beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 146 000 mg [2].

Die empfohlene Dosis für Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten im ersten Zyklus und 950 mg für einen durchschnittlichen Patienten im zweiten bis sechsten Zyklus pro Behandlungstag. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 462,5 mg [2].

*Ibrutinib Monotherapie*

Die empfohlene Dosis für Ibrutinib beträgt 420 mg einmal täglich. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 153 000 mg [3].

*Ibrutinib + Bendamustin +Rituximab*

Die empfohlene Dosis für Ibrutinib beträgt 420 mg einmal täglich. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 153 000 mg [3].

Die empfohlene Dosis für Bendamustin beträgt 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Behandlungstag. Dies entspricht einem Verbrauch von 133 mg für einen durchschnittlichen Patienten pro Behandlungstag. Bei 12 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 1 596 mg [3].

Die empfohlene Dosis für Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten im ersten Zyklus und 950 mg für einen durchschnittlichen Patienten im zweiten bis sechsten Zyklus pro Behandlungstag. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 462,5 mg [3].

*Idelalisib + Rituximab*

Die empfohlene Dosis für Idelalisib beträgt 150 mg zweimal täglich. Dies entspricht einem Verbrauch von 300 mg pro Behandlungstag. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 109 500 mg [4].

Die empfohlene Dosis für Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 in der ersten Woche und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten in der ersten Woche und 950 mg für einen durchschnittlichen Patienten in den Folgewochen pro Behandlungstag. Bei 8 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 7 362,5 mg [5].

*Acalabrutinib*

Die empfohlene Dosis für Acalabrutinib beträgt 150 mg zweimal täglich. Dies entspricht einem Verbrauch von 300 mg pro Behandlungstag. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 73 000 mg [6].

*Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab*

Die empfohlene Dosis für Fludarabin beträgt 25 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag. Dies entspricht einem Verbrauch von 47,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten pro Behandlungstag. Bei 18 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 855 mg [7].

Die empfohlene Dosis für Cyclophosphamid beträgt 250 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag. Dies entspricht einem Verbrauch von 47,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten pro Behandlungstag. Bei 18 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 8 550 mg [7].

Die empfohlene Dosis für Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten im ersten Zyklus und 950 mg für einen durchschnittlichen Patienten im zweiten bis sechsten Zyklus pro Behandlungstag. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 462,5 mg [7].

*Bendamustin + Rituximab*

Die empfohlene Dosis für Bendamustin beträgt 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Behandlungstag. Dies entspricht einem Verbrauch von 133 mg für einen durchschnittlichen Patienten pro Behandlungstag. Bei 12 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 1 596 mg [8].

Die empfohlene Dosis für Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten im ersten Zyklus und 950 mg für einen durchschnittlichen Patienten im zweiten bis sechsten Zyklus pro Behandlungstag. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 462,5 mg [8].

#### *Chlorambucil + Rituximab*

Die empfohlene Dosis für Chlorambucil liegt bei 0,5mg/kg KG an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Dies entspricht einem Verbrauch von 38,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten pro Behandlungstag. Bei 12 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 462 mg [9].

Die empfohlene Dosis für Rituximab liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 0 im ersten 28-Tage-Zyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab an Tag 1 im zweiten bis sechsten 28-Tage-Zyklus. Dies entspricht einem Verbrauch von 712,5 mg für einen durchschnittlichen Patienten im ersten Zyklus und 950 mg für einen durchschnittlichen Patienten im zweiten bis sechsten Zyklus pro Behandlungstag. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 5 462,5 mg [9].

#### *Best Supportive Care*

Für Best Supportive Care, die bestmögliche optimierte unterstützende Behandlung, können keine spezifischen Angaben getroffen werden, da diese patientenindividuell variiert.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Duvelisib	5.567,52 € Duvelisib [Copiktra® 25 mg Hartkapseln, 56 Stück] (PZN 17640040)	5.251,08 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 314,67 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Venetoclax + Rituximab	86,95 € Venetoclax [Venclyxto® 10 mg Filmtabletten, 14 Stück] (PZN 12448757)	85,18 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
	200,46 € Venetoclax [Venclyxto® 50 mg Filmtabletten, 7 Stück] (PZN 12448786)	198,69 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
	5.926,27 € Venetoclax [Venclyxto® 100 mg Filmtabletten, 112 Stück] (PZN 12448817)	5.924,50 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
	717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)	681,91 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 33,50 € <sup>b</sup> ]
	1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)	1.691,35 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 84,18 € <sup>b</sup> ]
Ibrutinib	5.772,86 € Ibrutinib [IMBRUVICA® 420 mg Filmtabletten, 28 Stück] (PZN 14332898)	5.771,09 € [1,77 € <sup>a</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab	<p>5.772,86 € Ibrutinib [IMBRUVICA® 420 mg Filmtabletten, 28 Stück] (PZN 14332898)</p> <p>96,71 € Bendamustin [Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 16739380)</p> <p>402,27 € Bendamustin [Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück] (PZN 16233628)</p> <p>717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)</p> <p>1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)</p>	<p>5.771,09 € [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p>84,13 € [1,77 €<sup>a</sup>; 4,05 €<sup>b</sup>; 6,76 €<sup>c</sup>]</p> <p>351,01 € [1,77 €<sup>a</sup>; 18,56 €<sup>b</sup>; 30,93 €<sup>c</sup>]</p> <p>681,91 € [1,77 €<sup>a</sup>; 33,50 €<sup>b</sup>]</p> <p>1.691,35 € [1,77 €<sup>a</sup>; 84,18 €<sup>b</sup>]</p>
Idelalisib + Rituximab	<p>4.535,04 € Idelalisib [Zydelig® 150 mg Filmtabletten, 60 Stück] (PZN 10793384)</p> <p>717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)</p> <p>1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)</p>	<p>4.277,56 € [1,77 €<sup>a</sup>; 255,71 €<sup>b</sup>]</p> <p>681,91 € [1,77 €<sup>a</sup>; 33,50 €<sup>b</sup>]</p> <p>1.691,35 € [1,77 €<sup>a</sup>; 84,18 €<sup>b</sup>]</p>
Acalabrutinib	<p>8.791,99 € Acalabrutinib [Calquence® 100 mg Hartkapseln, 60 Stück] (PZN 16662022)</p>	<p>8.291,40 € [1,77 €<sup>a</sup>; 498,82 €<sup>b</sup>]</p>

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	<p>118,50 € Fludarabin [Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 11123929)</p> <p>546,82 € Fludarabin [Fludara 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 5 Stück] (PZN 06648392)</p> <p>82,22 € Cyclophosphamid [Endoxan 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück] (PZN 06317560)</p> <p>717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)</p> <p>1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)</p>	<p>111,64 € [1,77 €<sup>a</sup>; 5,09 €<sup>b</sup>]</p> <p>519,64 € [1,77 €<sup>a</sup>; 25,41 €<sup>b</sup>]</p> <p>71,47 € [1,77 €<sup>a</sup>; 3,37 €<sup>b</sup>; 5,61 €<sup>c</sup>]</p> <p>681,91 € [1,77 €<sup>a</sup>; 33,50 €<sup>b</sup>]</p> <p>1.691,35 € [1,77 €<sup>a</sup>; 84,18 €<sup>b</sup>]</p>
Bendamustin + Rituximab	<p>96,71 € Bendamustin [Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 16739380)</p> <p>402,27 € Bendamustin [Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück] (PZN 16233628)</p> <p>717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)</p> <p>1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)</p>	<p>84,13 € [1,77 €<sup>a</sup>; 4,05€<sup>b</sup>; 6,76 €<sup>c</sup>]</p> <p>351,01 € [1,77 €<sup>a</sup>; 18,56 €<sup>b</sup>; 30,93 €<sup>c</sup>]</p> <p>681,91 € [1,77 €<sup>a</sup>; 33,50 €<sup>b</sup>]</p> <p>1.691,35 € [1,77 €<sup>a</sup>; 84,18 €<sup>b</sup>]</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Chlorambucil + Rituximab	36,54 € Chlorambucil [Leukeran® 2 mg Filmtabletten; 50 Stück] (PZN 00461126)	33,37 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 1,40 € <sup>b</sup> ]
	717,18 € Rituximab [Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück] (PZN 12728913)	681,91 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 33,50 € <sup>b</sup> ]
	1.777,30 € Rituximab [Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück] (PZN 12728936)	1.691,35 € [1,77 € <sup>a</sup> , 84,18 € <sup>b</sup> ]
BSC	Patientenindividuell	Patientenindividuell
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerabschlag von 7 % bzw. 6 % nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Generikarabatt von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie die Apothekenverkaufspreise (AVP) auf Brutto-Ebene und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der LAUER-TAXE® mit Stand vom 15.12.2021 entnommen [13]. Dargestellt wurden die Dosierungen mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung vom jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-18 errechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V abgezogen.

Bei Arzneimitteln mit Festbetrag wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % abgezogen, welcher am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer von 19 % berechnet wurde.

Bei Arzneimitteln ohne Festbetrag wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % bzw. § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 %, in Übereinstimmung mit der LAUER-TAXE<sup>®</sup>, abgezogen, welcher am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer von 19 % berechnet wurde.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.	<b>Duvelisib:</b> Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe: zum Beispiel Cotrimoxazol	<b>Duvelisib:</b> 1 (fortlaufend 365 Tage)	<b>Duvelisib:</b> 1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Venetoclax + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Rituximab:</b> 1  1  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe	<b>Rituximab:</b> 1  1  6  6  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
Venetoclax + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	-	-	-
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	<b>Ibrutinib:</b> 1  1	<b>Ibrutinib:</b> 1  1
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Bendamustin:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung  <b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Bendamustin:</b> 1 x pro Gabe  <b>Rituximab:</b> 1  1  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe	<b>Bendamustin:</b> 12  <b>Rituximab:</b> 1  1  6  6  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
Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	-	-	-
Idelalisib+ Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Rituximab:</b> 1  1  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe	<b>Rituximab:</b> 1  1  8  8  8
Idelalisib+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	-	-	-

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
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Acalabrutinib:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	<b>Acalabrutinib:</b> 1	<b>Acalabrutinib:</b> 1
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Fludarabin:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung  <b>Cyclophosphamid:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung  <b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Fludarabin:</b> 1 x pro Gabe  <b>Cyclophosphamid:</b> 1 x pro Gabe  <b>Rituximab:</b> 1  1  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe  1 x pro Gabe	<b>Fludarabin:</b> 18  <b>Cyclophosphamid:</b> 18  <b>Rituximab:</b> 1  1  6  6  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
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<p><b>Bendamustin:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</p> <p><b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)</p> <p>Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)</p> <p>Prämedikation: Antihistaminika</p> <p>Prämedikation: Antipyretika</p> <p>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</p>	<p><b>Bendamustin:</b> 1 x pro Gabe</p> <p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>1</p> <p>1 x pro Gabe</p> <p>1 x pro Gabe</p> <p>1 x pro Gabe</p>	<p><b>Bendamustin:</b> 12</p> <p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>1</p> <p>6</p> <p>6</p> <p>6</p>
Chlorambucil + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<p><b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)</p> <p>Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)</p> <p>Prämedikation: Antihistaminika</p> <p>Prämedikation: Antipyretika</p> <p>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</p>	<p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>1</p> <p>1 x pro Gabe</p> <p>1 x pro Gabe</p> <p>1 x pro Gabe</p>	<p><b>Rituximab:</b> 1</p> <p>1</p> <p>6</p> <p>6</p> <p>6</p>

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
BSC	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie				

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Leistungen der GKV wurden anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt. Leistungen, die sich nicht zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden (bspw. Grundpauschalen), sowie ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

#### *Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe*

Während der Behandlung mit Duvelisib soll eine Prophylaxe für Pneumocystis jirovecii (PJP) durchgeführt werden [1]. Cotrimoxazol wird als Medikament der 1. Wahl von der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) empfohlen. Die Dosierung entspricht entweder einer single-strength (80/400 mg) Tablette täglich oder einer double-strength Tablette (160/800 mg) täglich oder dreimal in der Woche. Nach Abschluss der Duvelisib-Behandlung soll die PJP Prophylaxe fortgesetzt werden, bis die absolute CD4+ T-Zellzahl größer als 200 Zellen/ $\mu$ L ist [14]. Für dieses Dossier wird von einer theoretischen Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen.

#### *Hepatitis-B-Virus-Tests*

Bei der Anwendung von Rituximab, Ibrutinib und Acalabrutinib kann es zu einer Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion kommen. Deshalb ist vor Beginn der Behandlung eine Testung des Hepatitis-B-Status mittels Oberflächenantigen- und Antikörper-Test durchzuführen [3; 6; 7].

*Prämedikationen*

Bei der Behandlung mit Rituximab soll eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen [7].

Beispielhaft werden die Kosten für die Prämedikation mit folgenden Wirkstoffen/Dosierungen dargestellt:

- Antipyretikum: 1 000 mg Paracetamol [15]
- Antihistaminikum: 8 mg Dimetinden [16]

Pro Anwendung ergeben sich daher für die einzelnen aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen die in Tabelle 3-20 dargestellten Kosten.

*Herstellungen gemäß Hilfstaxe*

Zur Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika und monoklonalen Antikörpern fallen gemäß Hilfstaxe Anlage 3 pro applikationsfertiger Einheit abrechnungsfähige Zuschläge an. [17].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe mit Cotrimoxazol z. B. 480 mg Cotrimoxazol oral Cotrim-ratiopharm® 400 mg / 80 mg Tabletten, 50 Stück (PZN 3788276)	12,91 € <sup>a</sup>
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe mit Cotrimoxazol z. B. 960 mg Cotrimoxazol oral Cotrim forte-ratiopharm® 800 mg / 160 mg Tabletten, 20 Stück (PZN 3788224)	11,41 € <sup>a</sup>
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP Ziffer 32614)	5,90 €
Prämedikation Antipyretikum z. B. 1 000 mg Paracetamol oral PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten, 10 Stück (PZN 09263936)	0,86 € <sup>ab</sup>
Prämedikation Antihistaminikum z. B. 8 mg Dimetinden intravenös Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück (PZN 14039916)	15,19 € <sup>a</sup>
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
a: Kosten pro Packung auf Basis der Apothekenabgabepreise abzüglich des Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung), Herstellerabschlag von 7 % bzw. 6 % nach	

§ 130a Abs. 1 SGB V; Generikarabatt von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V, sowie Preisratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V

b: Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition;

PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie; PZN: Pharmazentralnummer

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

Die Angaben der Kosten für die Hepatitis-B-Virus-Testung mittels Oberflächenantigenstatus und Antikörper-Status beruhen auf der Vergütungsregelung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [18].

Die Angaben der Kosten zur PJP-Prophylaxe und der Prämedikation Antihistaminikum Dimetinden i.v. und Antipyretikum Paracetamol wurden der LAUER-TAXE® mit Stand vom 15.12.2021 entnommen [13].

Die Angaben aller Kosten pro Packung stellen den jeweiligen AVP unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Euro dar.

Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung parenteraler Lösungen sind der Anlage 3 zur Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen entnommen [17].

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Duvelisib:</b> Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) Prophylaxe	<b>Duvelisib:</b> 103,28 € - 216,79 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Venetoclax + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Rituximab:</b> 5,50 €  5,90 €  45,57 €  0,86 €  426,00 €
Venetoclax + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	-	-

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
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	<b>Ibrutinib:</b> 5,50 €  5,90 €
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Bendamustin:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung  <b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Bendamustin:</b> 972,00 €  <b>Rituximab:</b> 5,50 €  5,90 €  45,57 €  0,86 €  426,00 €
Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	-	-

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
Idelalisib+ Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Rituximab:</b> 5,50 €  5,90 €  60,76 €  0,86 €  568,00 €
Idelalisib+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	-	-
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Acalabrutinib:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	<b>Acalabrutinib:</b> 5,50 €  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
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<p><b>Fludarabin:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</p> <p><b>Cyclophosphamid:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</p> <p><b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)</p> <p>Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)</p> <p>Prämedikation: Antihistaminika</p> <p>Prämedikation: Antipyretika</p> <p>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</p>	<p><b>Fludarabin:</b> 1.278,00 €</p> <p><b>Cyclophosphamid:</b> 1.278,00 €</p> <p><b>Rituximab:</b> 5,50 €</p> <p>5,90 €</p> <p>45,57 €</p> <p>0,86 €</p> <p>426,00 €</p>
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<p><b>Bendamustin:</b> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</p> <p><b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)</p> <p>Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)</p> <p>Prämedikation: Antihistaminika</p> <p>Prämedikation: Antipyretika</p> <p>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</p>	<p><b>Bendamustin:</b> 972,00 €</p> <p><b>Rituximab:</b> 5,50 €</p> <p>5,90 €</p> <p>45,57 €</p> <p>0,86 €</p> <p>426,00 €</p>

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 + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Rituximab:</b> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)  Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)  Prämedikation: Antihistaminika  Prämedikation: Antipyretika  Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<b>Rituximab:</b> 5,50 €  5,90 €  45,57 €  0,86 €  426,00 €
BSC	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Patientenindividuell	Patientenindividuell
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Duvelisib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Duvelisib:</b> 68.451,58 €	<b>Duvelisib:</b> 103,28 € - 216,79 €	<b>Duvelisib:</b> 0,00 €	<b>Summe:</b> 68.554,86 € - 68.668,37 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Venetoclax + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Venetoclax:</b> 72.700,30 €  <b>Rituximab:</b> 19.968,67 €  <b>Summe:</b> 92.668,97 €	<b>Venetoclax:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 57,83 €  <b>Summe:</b> 57,83 €	<b>Venetoclax:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 426,00 €  <b>Summe:</b> 426,00 €	<b>Summe:</b> 93.152,80 €
Venetoclax + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Venetoclax:</b> 82.943,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 82.943,00 €	<b>Venetoclax:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 0,00 €	<b>Venetoclax:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 0,00 €	<b>Summe:</b> 82.943,00 €
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> 75.230,28 €	<b>Ibrutinib:</b> 11,40 €	<b>Ibrutinib:</b> 0,00 €	<b>Summe:</b> 75.241,68 €

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 €	Jahrestherapekosten pro Patient in Euro
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> 75.230,28 €  <b>Bendamustin:</b> 5.082,40 €  <b>Rituximab:</b> 19.968,67 €  <b>Summe:</b> 100.281,35 €	<b>Ibrutinib:</b> 0,00 €  <b>Bendamustin:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 57,83 €  <b>Summe:</b> 57,83 €	<b>Ibrutinib:</b> 0,00 €  <b>Bendamustin:</b> 972,00 €  <b>Rituximab:</b> 426,00 €  <b>Summe:</b> 1.398,00 €	<b>Summe:</b> 101.737,18 €
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Ibrutinib:</b> 75.230,28 €  <b>Bendamustin:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 75.230,28 €	<b>Ibrutinib:</b> 0,00 €  <b>Bendamustin:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 0,00 €	<b>Ibrutinib:</b> 0,00 €  <b>Bendamustin:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 0,00 €	<b>Summe:</b> 75.230,28 €
Idelalisib+ Rituximab (1. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Idelalisib:</b> 52.043,65 €  <b>Rituximab:</b> 26.734,07 €  <b>Summe:</b> 78.777,72 €	<b>Idelalisib:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 73,02 €  <b>Summe:</b> 73,02 €	<b>Idelalisib:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 568,00 €  <b>Summe:</b> 568,00 €	<b>Summe:</b> 79.418,74 €
Idelalisib+ Rituximab (2. Jahr)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Idelalisib:</b> 52.043,65 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 52.043,65 €	<b>Idelalisib:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 0,00 €	<b>Idelalisib:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 0,00 €  <b>Summe:</b> 0,00 €	<b>Summe:</b> 52.043,65 €

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 €	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Acalabrutinib:</b> 100.878,70 €	<b>Acalabrutinib</b> 11,40 €	<b>Acalabrutinib:</b> 0,00 €	<b>Summe:</b> 100.890,10 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Fludarabin:</b> 1.893,84 €  <b>Cyclophosphamid</b> 214,41 €  <b>Rituximab:</b> 19.968,67 €  <b>Summe:</b> 22.076,92 €	<b>Fludarabin:</b> 0,00 €  <b>Cyclophosphamid</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 57,83 €  <b>Summe:</b> 57,83 €	<b>Fludarabin:</b> 1.278,00 €  <b>Cyclophosphamid</b> 1.278,00 €  <b>Rituximab:</b> 426,00 €  <b>Summe:</b> 2.982,00 €	<b>Summe:</b> 25.116,75 €
Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Bendamustin:</b> 5.082,40 €  <b>Rituximab:</b> 19.968,67 €  <b>Summe:</b> 25.051,07 €	<b>Bendamustin:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 57,83 €  <b>Summe:</b> 57,83 €	<b>Bendamustin:</b> 972,00 €  <b>Rituximab:</b> 426,00 €  <b>Summe:</b> 1.398,00 €	<b>Summe:</b> 26.506,90 €
Chlorambucil + Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	<b>Chlorambucil:</b> 166,85 €  <b>Rituximab:</b> 19.968,67 €  <b>Summe:</b> 20.135,52 €	<b>Chlorambucil:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 57,83 €  <b>Summe:</b> 57,83 €	<b>Chlorambucil:</b> 0,00 €  <b>Rituximab:</b> 426,00 €  <b>Summe:</b> 426,00 €	<b>Summe:</b> 20.619,35 €

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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
BSC	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Berechnungsschritte der Kosten [19]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von Duvelisib umfasst Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien. In Abschnitt 3.2.5 wurde die Population auf 630 – 7 561 Patienten geschätzt. Duvelisib steht all diesen Patienten zur Verfügung und es entstehen dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils, da keine systematischen Kontraindikationen bestehen.

#### Versorgungssituation in Deutschland

In Deutschland stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen CLL-Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben, zur Verfügung. Häufig werden Chemo-Immuntherapien oder spezifische Inhibitoren beteiligter Signalwege eingesetzt.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Duvelisib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

**Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformation von Copiktra® ist Duvelisib bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert [1].

**Therapieabbrüche**

Derzeit liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Duvelisib-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens zwei Vorbehandlung erhalten haben, aus dem Versorgungsalltag vor. In der zulassungsrelevanten Studie DUO haben 31 % der Patienten unter Duvelisib aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie abgebrochen (siehe Modul 4A). Keines der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Duvelisib-Behandlung führten, trat gehäuft auf (> 10 % der Patienten).

**Marktanteil (ambulant/stationär)**

Die Therapie mit Duvelisib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten aufgrund der vergleichsweise indolenten Erkrankung, der guten Verträglichkeit sowie der oralen Darreichungsform im ambulanten Sektor versorgt wird.

*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.*

Aufgrund der fehlenden Möglichkeiten für die valide, quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile, kann keine Aussage über deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten getroffen werden.

**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.*

Für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.3 wurden folgende Quellen herangezogen und dem Dossier beigelegt:

- Fachinformationen sowie Publikationen zu Dosierung und Einsatz des im Dossier beschriebenen Indikationsgebietes: Duvelisib (Copiktra<sup>®</sup>), Venetoclax (Venclyxo<sup>®</sup>), Rituximab (Truxima<sup>®</sup>), Ibrutinib (IBRUVICA<sup>®</sup>), Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>), Acalabrutinib (Calquence<sup>®</sup>), Dimetindenmaleat (Histakut Dimetindenmaleat), Paracetamol (ratiopharm) [1; 4-9; 14-16].
- LAUER-TAXE<sup>®</sup> mit Stand vom 15.12.2021 [13].
- Das Körpergewicht sowie die Körperoberfläche eines durchschnittlichen deutschen Patienten wurden dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen [11].
- Der ATC-Index wurde einer Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband entnommen [10].
- Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) wurde auf der Internetseite des GKV-Spitzenverbandes eingesehen [17].
- Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [18].
- Die Körperoberfläche wurde mit der Du Bois-Formel berechnet [12].
- Die Berechnungsschritte der Kosten sind in einer Excel-Tabelle dargestellt [19].

### **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. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra<sup>®</sup> - Stand: November 2021
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation - Venclyxo<sup>®</sup> 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten - Stand: Juni 2021.
3. Janssen-Cilag International NV 2021. Fachinformation - IMBRUVICA<sup>®</sup> 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg - Stand: Januar 2021.

4. Gilead Sciences Ireland UC 2021. Fachinformation - Zydelig® Filmtabletten - Stand: September 2021.
5. Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., Barrientos, J. C., Zelenetz, A. D., Kipps, T. J. & Flinn, I. 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 370, 997-1007.
6. AstraZeneca AB 2021. Fachinformtion - Calquence® 100 mg Hartkapseln - Stand: November 2021.
7. Celltrion Healthcare Hungary Kft. 2021. Fachinformation - Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2021.
8. Fischer, K., Cramer, P., Busch, R., Stilgenbauer, S., Bahlo, J., Schweighofer, C. D., Böttcher, S., Staib, P., Kiehl, M. & Eckart, M. J. 2011. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology*, 29, 3559-66.
9. Goede, V., Fischer, K., Busch, R., Engelke, A., Eichhorst, B., Wendthner, C., Chagorova, T., De la Serna, J., Dilhuydy, M.-S., Illmer, T., Opat, S. & Owen, C. 2014. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*, 370, 1101-10.
10. Fricke U., G. J., Niepraschk-von Dollen K., Zawinell A., 2021. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband GbR).
11. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2021. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
12. Du Bois, D. & Du Bois, E. 1916. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine (Chic)*, XVII, 863-71.
13. Lauer-Fischer GmbH 2021. LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 15.12.2021 [Online]. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe> [Zugriff am 15.12.2021].
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Hämatologie und Onkologie - Aktuelle Empfehlungen.
15. ratiopharm GmbH 2020. Fachinformation - Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten - Stand: März 2020.

16. Gebro Pharma GmbH 2018. Fachinformation - Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung - Stand: Februar 2018.
17. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) 2021. Rahmenvertrag Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Stand: 01.11.2021.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021. *ONLINE-VERSION DES EBM, Stand: 4. Quartal 2021* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 15.12.2021].
19. Secura Bio Limited 2021. Berechnungsschritte der Kosten.

### 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 zu den Anforderungen entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Duvelisib [1].

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> ist von einem Arzt durchzuführen, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Duvelisib zweimal täglich. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### *Verspätete oder vergessene Einnahme*

Patienten sind anzuweisen, wenn eine Dosis um weniger als 6 Stunden versäumt wird, sollte die versäumte Dosis sofort nachgeholt werden. Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, zu warten und die nächste Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen

#### *Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren*

Die Copiktra<sup>®</sup>-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) auf 15 mg zweimal täglich zu reduzieren [siehe Abschnitt 4.5]. Bei gleichzeitiger

Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) ist keine Dosisanpassung erforderlich, aber potenzielle Nebenwirkungen von Duvelisib sind engmaschig zu überwachen.

*Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

Toxizitäten sind gemäß Tabelle 1 mit Dosisreduktion, Unterbrechung der Behandlung oder Absetzen von Copiktra<sup>®</sup> zu behandeln.

Tabelle 3-23: Anpassungen der Copiktra®-Dosis und Management von Toxizitäten

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
<b>Nicht hämatologische Nebenwirkungen</b>		
Infektionen	Infektion Schweregrad 3 oder höher	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>
	Klinische Cytomegalievirus-Infektion oder Virämie (positiver PCR- oder Antigentest)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> <li>• Falls die Behandlung mit Copiktra® wiederaufgenommen wird, Patienten mindestens monatlich auf eine CMV-Reaktivierung überwachen (mittels PCR- oder Antigentest). In klinischen Studien zu iNHL, FL (IPI-145-06) und CLL/SLL (IPI-145-07) waren die Ergebnisse bei Wiederaufnahme mit derselben Dosis und bei Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis vergleichbar</li> </ul>
	PJP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Verdacht auf PJP die Behandlung mit Copiktra® bis zur weiteren Untersuchung unterbrechen</li> <li>• Bei bestätigter PJK Copiktra® absetzen</li> </ul>
Nichtinfektiöse Diarrhö oder Kolitis	Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und Ansprechen auf Antidiarrhoika,  ODER  Asymptomatische (Schweregrad 1) Kolitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderung der Dosis</li> <li>• Unterstützende Therapie mit Antidiarrhoika nach Bedarf einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> </ul>
	Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und kein Ansprechen auf Antidiarrhoika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra® bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
	Abdominalschmerz, Schleim oder Blut im Stuhl, Änderung der Stuhlgewohnheiten, peritoneale Anzeichen  ODER Schwere Diarrhö (Schweregrad 3, > 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) oder systemischen Steroiden einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> <li>• Bei wiederkehrender Diarrhö Schweregrad 3 oder wiederkehrender Kolitis eines beliebigen Schweregrades Copiktra<sup>®</sup> absetzen</li> </ul>
	Lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup> absetzen</li> </ul>
Hautreaktionen	Schweregrad 1-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderung der Dosis</li> <li>• Unterstützende Behandlung mit Emollientia, Antihistaminika (bei Juckreiz) oder topischen Steroiden einleiten</li> <li>• Engmaschig überwachen</li> </ul>
	Schweregrad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Alle gleichzeitig angewendeten Medikamente überprüfen und alle Medikamente absetzen, die möglicherweise zum Ereignis beitragen</li> <li>• Unterstützende Behandlung mit Steroiden (topisch oder systemisch) und, bei Juckreiz, mit Antihistaminika einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> <li>• Wenn schwere Hautreaktionen sich nicht bessern, sich verschlimmern oder erneut auftreten, Copiktra absetzen</li> </ul>
	Lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup> absetzen</li> </ul>
	SJS, TEN, DRESS (beliebiger Schweregrad)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup> bei beliebigem Schweregrad absetzen</li> </ul>

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Pneumonitis ohne vermutete infektiöse Ursache	Mittelschwere (Schweregrad 2) symptomatische Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> unterbrechen</li> <li>• Mit systemischen Steroiden behandeln</li> <li>• Wenn eine Pneumonitis auf Schweregrad 0 oder 1 zurückgeht, kann die Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden</li> <li>• Wenn eine nicht infektiöse Pneumonitis erneut auftritt oder der Patient auf die Steroidtherapie nicht anspricht, Copiktra<sup>®</sup> absetzen</li> </ul>
	Schwere (Schweregrad 3) oder lebensbedrohliche Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup> absetzen</li> <li>• Mit systemischen Steroiden behandeln</li> </ul>
ALT-/AST-Erhöhung	3 bis 5 × obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) (Schweregrad 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup>-Dosis beibehalten</li> <li>• Bis zum Rückgang auf &lt; 3 × ULN mindestens wöchentlich überwachen</li> </ul>
	> 5 bis 20 × ULN (Schweregrad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zum Rückgang auf &lt; 3 × ULN Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> unterbrechen und mindestens wöchentlich überwachen</li> <li>• Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>
	> 20 × ULN (Schweregrad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup> absetzen</li> </ul>
<b>Hämatologische Nebenwirkungen</b>		
Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) 0,5 bis 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra<sup>®</sup>-Dosis beibehalten</li> <li>• ANC mindestens wöchentlich überwachen</li> </ul>
	ANC weniger als 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> unterbrechen.</li> <li>• ANC überwachen, bis der Wert &gt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/l beträgt</li> <li>• Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl 25 bis $< 50 \times 10^9/l$ (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Änderung der Dosis</li> <li>Thrombozytenzahl mindestens wöchentlich überwachen</li> </ul>
	Thrombozytenzahl 25 bis $< 50 \times 10^9/l$ (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 2 oder Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$ (Schweregrad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> unterbrechen</li> <li>Thrombozytenzahlen überwachen, bis der Wert <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> beträgt und keine Blutungen mehr auftreten (falls zutreffend)</li> <li>Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>
ALT: Alaninaminotransferase, ANC: absolute Neutrophilenzahl, AST: Aspartataminotransferase, CMV: Cytomegalievirus, DRESS: Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, PCR: Polymerase-Kettenreaktion, PJP: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom, TEN: toxische epidermale Nekrolyse (Epidermolysis acuta toxica), ULN: Upper Limit of Normal (obere Normgrenze)		

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

Für ältere Patienten (im Alter von  $\geq 65$  Jahren) ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu dialysepflichtiger oder nicht dialysepflichtiger schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A, B und C ist keine Dosisanpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von Duvelisib bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von CLL und FL.

## Art der Anwendung

Copiktra<sup>®</sup> ist zum Einnehmen vorgesehen und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Patienten sind anzuweisen, die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu kauen.

## **Gegenanzeigen**

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

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Allgemeine Hinweise*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib nach vorheriger Anwendung von Idelalisib ist nicht erwiesen.

### *Infektionen*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten sind schwerwiegende und mitunter tödliche Infektionen aufgetreten. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie, Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Infektion jeglichen Grades betrug 3 Monate, 75 % der Fälle traten innerhalb von 6 Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1).

Bei Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist schwerwiegende und mitunter tödliche Pneumocystis jirovecii-Pneumonie aufgetreten. Daher ist bei allen Patienten eine Prophylaxe gegen PJP anzuwenden (siehe Tabelle 1). Bei Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist eine CMV-Reaktivierung/-Infektion aufgetreten. Die prophylaktische Anwendung antiviraler Mittel ist während der Behandlung in Erwägung zu ziehen, um einer CMV-Infektion, einschließlich einer CMV-Reaktivierung, vorzubeugen (siehe Tabelle 1).

### *Empfohlene Prophylaxe*

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1).

Vor der Behandlung mit Duvelisib ist eine Prophylaxe gegen PJP anzuwenden. Nach Abschluss der Behandlung mit Duvelisib ist die Prophylaxe gegen PJP fortzusetzen, bis die absolute Zahl von CD4-positiven T-Zellen mehr als 200 Zellen/ $\mu$ l beträgt.

Die Behandlung mit Duvelisib sollte bei Patienten mit PJP eines beliebigen Schweregrades unterbrochen werden, und Duvelisib ist abzusetzen, wenn eine PJP bestätigt wird.

Die prophylaktische Anwendung antiviraler Mittel ist während der Behandlung mit Duvelisib in Erwägung zu ziehen, um einer CMV-Infektion, einschließlich einer CMV-Reaktivierung, vorzubeugen.

### *Diarrhö oder Kolitis*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten ist schwerwiegende und mitunter tödliche Diarrhö oder Kolitis aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Durchfall oder Kolitis jeglichen Grades betrug 4 Monate, wobei 75 % der Fälle bis zu 8 Monaten auftraten. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 0,5 Monate. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Fälle von Diarrhö unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 1) (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Hautreaktionen*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten sind schwerwiegende und mitunter tödliche Hautreaktionen aufgetreten. Tödliche Fälle waren unter anderem Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Hautreaktion eines beliebigen Schweregrades betrug 3 Monate, mit einer medianen Dauer des Ereignisses von 1 Monat (siehe Abschnitt 4.8).

Die sich manifestierenden Merkmale der schwerwiegenden kutanen Ereignisse wurden überwiegend als pruriginös, erythematös oder makulopapulös beschrieben. Weniger häufige sich manifestierende Merkmale sind unter anderem Exanthem, Schuppung, Erythrodermia, Exfoliation der Haut, Keratinozytennekrose und papulöser Ausschlag. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Hautreaktionen unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe Tabelle 3-23). Alle gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sind zu überprüfen, und alle Arzneimittel, die potenziell zu dem Ereignis beitragen, sind abzusetzen.

#### *Pneumonitis*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten ist schwerwiegende und mitunter tödliche Pneumonitis ohne eine offensichtliche infektiöse Ursache aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonitis beliebigen Grades betrug 4 Monate, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 9 Monaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 1 Monat, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 2 Monaten abklangen (Informationen zum Management siehe Tabelle 3-23).

#### *Lebertoxizität*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten traten ALT- und/oder AST-Erhöhungen vom Schweregrad 3 und 4 auf. Bei zwei Prozent der Patienten traten sowohl ein ALT- oder AST-Wert von mehr als 3 x ULN als auch ein Gesamtbilirubin-Wert von mehr als 2 x ULN auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen eines erhöhten Transaminase-Werts eines beliebigen Schweregrades betrug 2 Monate mit einer medianen Dauer des Ereignisses von 1 Monat. Die Leberfunktion ist während der Behandlung mit Duvelisib zu überwachen, und zwar insbesondere während der ersten drei Monate jeden Monat. Diese Richtlinie gilt für Patienten, bei denen nur eine ALT- und AST-Erhöpfung auftritt.

#### *Neutropenie*

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten trat eine Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad  $\geq 3$  Neutropenie betrug 2 Monate, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 4 Monaten auftraten. Die Neutrophilenzahlen sind in den ersten 2 Monaten der Behandlung mit Duvelisib mindestens alle 2 Wochen zu überwachen.

#### *CYP3A4-Induktoren*

Die Exposition gegenüber Duvelisib kann reduziert sein, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A-Induktoren angewendet wird. Da eine Reduktion der Duvelisib-Plasmakonzentrationen zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A-Induktoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *CYP3A-Substrate*

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Daher hat Duvelisib das Potenzial, mit Arzneimitteln in Wechselwirkung zu treten, die über CYP3A metabolisiert werden, was wiederum zu erhöhten Serumkonzentrationen des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Duvelisib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics [SmPC]) des anderen Arzneimittels hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib zusammen mit empfindlichen CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, und es sind nach Möglichkeit alternative Arzneimittel anzuwenden, die weniger empfindlich für eine CYP3A4-Inhibition sind.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Duvelisib*

##### *Starke und moderate CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige einmal tägliche Anwendung von 600 mg Rifampin, einem starken CYP3A-Induktor, über einen Zeitraum von 7 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg bei gesunden Erwachsenen (N = 13) verringerte die C<sub>max</sub> von Duvelisib um 66 % und seine AUC um 82 %. Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Induktor verringert die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve [AUC]) von Duvelisib (siehe Abschnitt 5.2), was zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Duvelisib führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige zweimal tägliche Anwendung von 200 mg Etravirin, einem moderaten CYP3A-Induktor, über einen Zeitraum von 10 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg bei gesunden Erwachsenen (N = 20) verringerte die C<sub>max</sub> von Duvelisib um 16 % und seine AUC um 35 %. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit moderaten CYP3A-Induktoren verringert die AUC von Duvelisib um weniger als das 1,5-Fache, und eine Reduzierung der Dosis wird nicht empfohlen. Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital und Primidon. Wenn ein moderater CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, ist der Patient engmaschig auf eine potenzielle mangelnde Wirksamkeit zu überwachen. Beispiele: Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital, Primidon.

##### *Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A-Inhibitors Ketoconazol (bei einer Dosis von 200 mg zweimal täglich (BID) über einen Zeitraum von 5 Tagen) und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 10 mg bei gesunden Erwachsenen (n = 16) erhöhte die C<sub>max</sub> von Duvelisib

um das 1,7-Fache und seine AUC um das 4-Fache. Aufgrund der zeitabhängigen Autoinhibition von CYP3A4 ist die Empfindlichkeit von Duvelisib für moderate und starke CYP3A4-Inhibitoren unter Steady-State-Bedingungen vermindert. Auf der Grundlage von Physiologie-basierter pharmakokinetischer (PBPK-)Modellierung und Simulation wird die erhöhte Exposition gegenüber Duvelisib im Steady-State bei Krebspatienten auf das 1,6-Fache geschätzt, wenn Duvelisib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol und Itraconazol angewendet wird.

Die Duvelisib-Dosis ist auf 15 mg zweimal täglich zu reduzieren, wenn es gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.2) (z. B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazodon, Cobicistat, Voriconazol und Posaconazol sowie Grapefruitsaft) angewendet wird.

Auf Grundlage der PBPK-Modellierung und -Simulation wird geschätzt, dass die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Duvelisib hat. Eine Reduzierung der Duvelisib-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2) (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Ciclosporin, Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Imatinib, Tofisopam, Verapamil) nicht erforderlich.

#### *Auswirkungen von Duvelisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

##### *CYP3A4-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Duvelisib 25 mg BID über einen Zeitraum von 5 Tagen und einer oralen 2-mg-Einzeldosis von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, bei gesunden Erwachsenen (N = 14) erhöhte die AUC von Midazolam um das 4,3-Fache und seine C<sub>max</sub> um das 2,2-Fache. PBPK-Simulationen bei Krebspatienten unter Steady-State-Bedingungen haben gezeigt, dass die C<sub>max</sub> und AUC von Midazolam um ca. das 2,5-Fache bzw. um  $\geq$  das 5-Fache ansteigen würden. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Duvelisib ist zu vermeiden.

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Eine Reduzierung der Dosis von CYP3A4-Substraten ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Duvelisib in Erwägung zu ziehen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite. Patienten sind auf Anzeichen für Toxizitäten des gleichzeitigen angewendeten empfindlichen CYP3A-Substrats zu überwachen. Beispiele für empfindliche Substrate sind: Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Conivaptan, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Everolimus, Ibrutinib, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Saquinavir, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Tipranavir, Triazolam, Vardenafil, Budesonid, Dasatinib, Dronedaron, Eletriptan, Eplerenon, Felodipin, Indinavir, Lurasidon, Maraviroc, Quetiapin, Sildenafil, Ticagrelor, Tolvaptan. Beispiele für mäßig empfindliche Substrate sind: Alprazolam, Aprepitant, Atorvastatin, Colchicin, Eliglustat, Pimozid, Rilpivirin, Rivaroxaban, Tadalafil. Diese Liste ist nicht erschöpfend und soll lediglich als Leitfaden dienen. Die SmPC für das andere Arzneimittel ist hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel*

Es ist nicht bekannt, ob Duvelisib die Wirksamkeit hormoneller Empfängnisverhütungsmittel vermindert. Daher sind Frauen, die hormonelle Empfängnisverhütungsmittel anwenden, anzuweisen, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Form der Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### *Protonenpumpenhemmer*

Eine populationspharmakokinetische (POPPK-)Analyse hat gezeigt, dass Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitors, PPI) die Exposition gegenüber COPIKTRA<sup>®</sup> nicht beeinflussen. PPI dürfen gleichzeitig mit Duvelisib angewendet werden.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Duvelisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei klinisch relevanten Expositionen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Copiktra<sup>®</sup> während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Duvelisib und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Copiktra<sup>®</sup> und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

#### *Fertilität*

Humandaten über die Auswirkungen von Duvelisib auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten, nicht aber bei Affen, wurden Auswirkungen auf die Hoden beobachtet.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Copiktra<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

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

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Annex II B und C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra<sup>®</sup> beinhalten [1]:

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

### **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.*

Annex II D der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra® beinhaltet [1]:

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

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

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Im Annex IId des EPAR sind die folgenden Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ beschrieben [1; 2].

Die im vereinbarten Risk Management Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten notwendigen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen werden durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wie auch alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchgeführt.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige bekannte Risiken</b>		
Schwerwiegende Infektionen	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Summary of Product Characteristics (SmPC) Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 Package Leaflet (PL) Abschnitt 2, 4 Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten. Hinweise bezüglich Beratung, Überwachung und prophylaktischer Therapie sind in Abschnitt 4.4 Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Schwerwiegende Diarrhö/Kolitis	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 PL Abschnitt 2, 4 Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten. Hinweise bezüglich der Beratung von Patienten sind in Abschnitt 4.4 enthalten. Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Schwere Hautreaktionen	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 PL Abschnitt 2, 4 Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten. Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	Keine
Pneumonitis	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 PL Abschnitt 2, 4 Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.</p>	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmako- vigilanzaktivitäten
	Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.	
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 PL Abschnitt 2, 4 Hinweise bezüglich einer Dosis- Anpassung sind in Abschnitt 4.2 enthalten. Die Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung mit COPIKTRA ist in Abschnitt 4.4 enthalten. Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine
Embryo-fetale Toxizität	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.4, 4.6 PL Abschnitt 2 Hinweise bezüglich der Verwendung von Empfängnisverhütenden Maßnahmen sind in Abschnitt 4.4, sowie der Hinweis, dass es wünschenswert ist, COPIKTRA nicht während der Schwangerschaft einzusetzen ist in Abschnitt 4.6 enthalten. Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.	Keine
Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> SmPC Abschnitt 4.4, 4.5, 5.2 PL Abschnitt 2 Hinweise die gleichzeitige Einnahme von Midazolam zusammen mit COPIKTRA zu vermeiden. Die gleichzeitige Behandlung von Duvelisib mit CYP3A sensitiven Substraten und die Verwendung von alternativ medizinischen Produkten welche weniger sensitiv für eine CYP3A4 Inhibition sind zu vermeiden, sind in Abschnitt 4.4 enthalten.	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmako- vigilanzaktivitäten
	Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.	
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.	Keine
Langzeitsicherheitsdaten	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Es handelt sich um ein ausschließlich verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.	Keine
PL: Package Leaflet, SmPC: Summary of Product Characteristics Quellen: EPAR Copiktra® [2] und Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1]		

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra® sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.3 aufgeführten hinausgehen.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra<sup>®</sup>, dem RMP sowie dem EPAR entnommen [1; 2].

### 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. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra<sup>®</sup> - Stand: November 2021
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report: Copiktra<sup>®</sup>.

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Beobachtung auf Infektionen (enthalten in Versichertenpauschale)	Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden.	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beruht auf dem Stand 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Alle zwingend erforderlichen Leistungen aus Tabelle 3-25 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Stand: 4. Quartal 2021 [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. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Copiktra<sup>®</sup> - Stand: November 2021
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021. *ONLINE-VERSION DES EBM, Stand: 4. Quartal 2021* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 15.12.2021].