

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3B

*Zur Behandlung erwachsener Patienten mit
rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-
Lymphom (MCL)*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	72
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	73
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	104
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	117
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ausschlussgründe für NHL-Wirkstoffe.....	16
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome [1]	19
Tabelle 3-3: Studien zur Aufteilung der MCL-Patienten nach ECOG PS	20
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor 1971	24
Tabelle 3-5: Verteilung der MCL-Patienten nach Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose	25
Tabelle 3-6: Vereinfachter MIPI (internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index)	26
Tabelle 3-7: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten mit MCL – ICD-10 C83.1, nach Geschlecht und Alter	26
Tabelle 3-8: Ansprechraten, progressionsfreies und Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten, jüngeren MCL-Patienten (<i>Dosisintensivierte Therapie (R-CHOP/DHAP) gefolgt von autologer Stammzellen Transplantation (aSZT)</i>)	30
Tabelle 3-9: Ansprechraten, Progressionsfreies- und Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten älteren (medianes Alter \geq 60 Jahre) MCL-Patienten	32
Tabelle 3-10: Vergleichende Studien mit rezidiert/refraktärem MCL: <i>Efficacy data</i>	36
Tabelle 3-11: Studien zum Anteil des MCL an NHL Fällen	40
Tabelle 3-12: Anzahl der MCL Neuerkrankten im Jahr 2014	41
Tabelle 3-13: Studien zur Inzidenz (Neuerkrankungen) des Mantelzell-Lymphoms	41
Tabelle 3-14: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Non-Hodgkin-Lymphome in Deutschland [114]	43
Tabelle 3-15: Anzahl der MCL Erkrankten im Jahr 2010 auf Basis der 5-Jahresprävalenz....	44
Tabelle 3-16: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz/Jahr des MCL in Deutschland	45
Tabelle 3-17: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz des MCL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre.....	46
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-21: Einschluss/Ausschluss der Quellen zur Inzidenz und Prävalenz des MCL.....	51
Tabelle 3-22: Übersicht Literaturrecherche	54
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-28: Emetogenität einzelner Wirkstoffe und empfohlene Antiemetika	89
Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierungen und Dauer der Anwendung	90
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	92
Tabelle 3-31 Prämedikationen	93
Tabelle 3-32: Medikamente zur antiemetischen Prophylaxe	94
Tabelle 3-33: Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region	94
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	96
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	102
Tabelle 3-36: Dosisanpassungen	110
Tabelle 3-37: Durchführung von Maßnahmen.....	119

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schemata der NHL-Einteilung	14
Abbildung 3-2: Pathophysiologie des MCL.....	21
Abbildung 3-3: Erstlinientherapie des Mantelzell-Lymphoms, Quelle: [63]	28
Abbildung 3-4: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie Neuerkrankungs- und Sterberaten, Deutschland 2000 - 2008, Non-Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C82-C85).....	43
Abbildung 3-5: Flussdiagramm Literaturrecherche – Epidemiologie (Inzidenz/Prävalenz) ...	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
aSZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BR	Bendamustin + Rituximab
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Committee on Human Medical Products
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphom (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et alii (und andere)

Abkürzung	Bedeutung
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Date
FCM	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLSG	German Low-Grade Lymphoma Study Group (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome)
HBsAg	hepatitis B surface antigen (HBV-Oberflächenantigen)
HBcAb	hepatitis B core antibody (HBc-Antikörper)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IC	Investigators choice
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgH	Immunglobulinschwerketten
i.H.v.	In Höhe von
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
J	Jahre
kfm.	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe)
MCL	Mantelzell-Lymphom
Mio.	Million
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
mg	Milligramm
mL	Milliliter
n. a.	Nicht anwendbar
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Overall Response (Gesamtansprechen)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
p. o.	Per os
PS	Performance Score
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q.	Quartal
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-FCM	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCT	Stammzelltransplantation
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TNF	Tumornekrosefaktor
TTF	Time to Treatment Failure (Zeit bis zum Therapieversagen)
u. a.	Unter anderem
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 5. November 2014 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Ibrutinib (IMBRUVICA®) (Beratungsanforderung 2014-B-080/083) statt. Eine Nachfrage zu den zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet wurde vom G-BA per E-mail am 4. November 2015 beantwortet [1, 2].

Demnach wurde vom G-BA für Ibrutinib für die Anwendung bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt [1]:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.
- Außerhalb der Zulassung: Unter Beachtung von Anlage VI , Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20-positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht-Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) (mit oder ohne Rituximab).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 5. November 2014 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Ibrutinib (Beratungsanforderung 2014-B-080/083) statt. Eine Nachfrage zu den zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet wurde vom G-BA per E-mail am 4. November 2015 beantwortet [1, 2].

Der G-BA wies darauf hin, dass bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wurde, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen. Weitergehend erläuterte die Geschäftsstelle, dass ausgehend von der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für einen einzelnen, aufgrund des Zulassungsstatus infrage kommenden, Wirkstoff abgeleitet werden kann.

Temsirolimus wird in relevanten Leitlinien durchgängig als eine Option unter mehreren, im Speziellen in der fortgeschrittenen Therapiesituation nach mehreren Rezidiven, genannt. R-FCM zeigte in einer Studie aus dem Jahr 2004 einen Vorteil gegenüber Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron (FCM). Insgesamt liegt somit zu wenig Evidenz für die Nennung einer einzelnen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Da auch die Therapie des MCL von patientenindividuellen Entscheidungen des behandelnden Arztes geprägt ist, lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie „Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“ unter Berücksichtigung des Beschlusses des G-BA zum *Off-label Use* von R-FCM unter anderem in dieser Indikation [1].

Den Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen von Ibrutinib führt Janssen-Cilag mittels einer direkt vergleichenden Studie, in der Ibrutinib mit Temsirolimus verglichen wurde.

Temsirolimus ist ein geeigneter Vertreter für die zVT, patientenindividuelle Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. Lediglich das Arzneimittel Temsirolimus, welches in Deutschland zur Behandlung des MCL zugelassen ist, und die Kombinationstherapie R-FCM, welches in Deutschland im Rahmen der *Off-label*-Richtlinie beim MCL verordnet werden darf, zeigten auf Basis von randomisiert kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit. Für alle anderen Wirkstoffe, welche der G-BA im Rahmen seines Beratungsgesprächs am 05.11.2014 gegenüber Janssen-Cilag genannt hat, ergab eine orientierende Literatursuche, dass keine geeignete Evidenz für die Behandlung des MCL existiert. Für die Monotherapien Bendamustin, Chlorambucil, Cytarabin, Lomustin, Pixantron, Trofosamid, oder Vinblastin und die Kombinationstherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin Prednison/Prednisolon) liegen ausschließlich einarmige Phase II-Studien vor, deren Wirksamkeit lediglich aus einem historischen Vergleich ableiten lässt. Darüber hinaus kann für die genannten Wirkstoffe auf Basis der Leitlinien bzw. der Fachinformationen keine Grundlage zur Behandlung des MCL gefunden werden, was im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

In der *Off-label*-Richtlinie zur Anwendung von R-FCM nimmt der G-BA die Einstufung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) nach indolenten und intermediären Lymphomen vor [3]. Entsprechend der vom G-BA gewählten Formulierung orientiert sich Janssen-Cilag ebenfalls an der von Hiddemann et al. publizierten Einstufung der NHL, die so ebenfalls vom Kompetenznetz Maligne Lymphome getragen wird [4, 5].

Neben dem einzig explizit für das MCL zugelassenen Wirkstoff Temsirolimus werden vom G-BA in der zur Beratungsniederschrift angehängten Recherche und Synopse zur Herleitung der zVT auch Wirkstoffe mit einer Zulassung zur Behandlung der NHL aufgeführt. Für einige dieser Wirkstoffe gibt es aber eine Einschränkung, was den Schweregrad oder den Verlauf der Erkrankung angeht. Das MCL wird anhand des klinischen Verlaufs als ein intermediäres NHL eingestuft [4].

In der vom G-BA erstellten Auflistung zugelassener NHL-Substanzen und damit als zVT zu berücksichtigende Wirkstoffe werden auch Wirkstoffe aufgeführt, die nur für indolente (z. B. Chlorambucil, Bendamustin) oder nur für hochmaligne (Doxorubicin) NHL zugelassen sind [6-8]. Unter Berücksichtigung des zum Zeitpunkt der jeweiligen Zulassung für MCL geltenden Schemas für die Einteilung der NHL sind jedoch entweder nur allgemein für NHL oder speziell für intermediäre NHL zugelassene Wirkstoffe bei der Auswahl der zVT zu beachten. Wirkstoffe mit einer Zulassung für indolente oder hochmaligne NHL kommen unter Beachtung des für das MCL typischen intermediären Krankheitsverlaufs folglich nicht als mögliche zVT in Betracht (Abbildung 3-1).

B-Cell Lineage	T-cell Lineage
<p>I. Indolent lymphomas (low risk)</p> <p>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*</p> <p><u>Lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma</u> **<u>Waldenström's macroglobulinemia</u></p> <p>Hairy cell leukemia</p> <p>Splenic marginal zone lymphoma</p> <p>Marginal zone B-cell lymphoma <u>Extranodal (MALT-B-cell lymphoma)</u> <u>Nodal (monocytoid)</u></p> <p>Follicle center lymphoma/follicular, (small cell) grade I</p> <p>Follicle center lymphoma/follicular, (mixed small and large cell)- grade II</p> <p>II. Aggressive lymphomas (intermediate risk)</p> <p><u>Prolymphocytic leukemia</u>***</p> <p><u>Plasmacytoma/multiple myeloma</u></p> <p><u>Mantle cell lymphoma</u></p> <p>Follicle center lymphoma/follicular, (large cell)-grade III</p> <p>Diffuse large B-cell lymphoma (includes <u>immunoblastic</u> & diffuse large & <u>centroblastic</u> lymphoma)</p> <p>Primary mediastinal (<u>thymic</u>) large B-cell lymphoma</p> <p>High-grade B-cell lymphoma, <u>Burkitt-like</u>***</p> <p>III. Very aggressive lymphomas (high risk)</p> <p>Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia</p> <p><u>Burkitt's lymphoma</u>/B-cell acute leukemia</p> <p><u>Plasma cell leukemia</u></p> <p>IV. Hodgkin's disease</p>	<p>I. Indolent lymphomas (low risk)</p> <p>Large granular lymphocytic leukemia, T and NK cell types***</p> <p><u>Mycosis fungoides/Sézary syndrome</u></p> <p>Smoldering and chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV1+)***</p> <p>II. Aggressive lymphomas (intermediate risk)</p> <p><u>Prolymphocytic leukemia</u>***</p> <p>Peripheral T-cell lymphoma, unspecified***</p> <p><u>Angioimmunoblastic lymphoma</u>***</p> <p><u>Angiocentric lymphoma</u>***</p> <p>Intestinal T-cell lymphoma***</p> <p>Anaplastic large cell lymphoma (T- and null cell type)</p> <p>III. Very aggressive lymphomas (high risk)</p> <p>Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia</p> <p>Adult T-cell lymphoma/leukemia</p>
<p>* Includes B-CLL with <u>plasmacellular differentiation</u> (equivalent to <u>lymphoplasmacytoid</u> lymphoma of the KIEL system).</p> <p>** Note that the term was changed in the REAL classification from <u>lymphoplasmacytoid</u> to <u>lymphoplasmacytic</u> lymphoma to avoid confusion with the Kiel term <u>lymphoplasmacytoid</u> which represents B-CLL with <u>plasmacellular</u> differentiation.</p> <p>*** <u>Provisional clinical grouping</u>.</p>	

Quelle: [4]

Abbildung 3-1: Schemata der NHL-Einteilung

Entsprechend der von Hiddemann et al. [4] ausgewiesenen Einteilung kommen aus Sicht von Janssen-Cilag nur Substanzen mit allgemeiner Zulassung für NHL oder mit Zulassung für den Krankheitsgrad „intermediär“ als zugelassene Substanzen und damit als mögliche Substanz für zVT zur Behandlung des MCL in Frage.

Nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA ist weiterhin zu differenzieren, ob die für NHL zugelassenen Wirkstoffe dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und in Leitlinien eine Empfehlung finden. Einige der gelisteten Wirkstoffe weisen zwar eine Zulassung für NHL auf, werden in Leitlinien jedoch nicht empfohlen. Folglich werden die Wirkstoffe Trofosamid, Vinblastin und Pixantron nicht als zVT herangezogen [9, 10].

Der Wirkstoff Cytarabin ist nur in Kombination mit anderen Zytostatika als Hochdosistherapie zugelassen, z. B. nach einer Stammzelltransplantation. Da eine Stammzelltransplantation nur bei einem bestimmten Patientenkollektiv in Erwägung zu ziehen ist und diese Therapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen ist, ist Cytarabin nicht als standardmäßiges Therapeutikum der klinischen Behandlungspraxis in Betracht zu ziehen. (Anmerkung: Fachinformation zu Cytarabin nicht mehr verfügbar, vgl. Auszug aus der Fachinformation in der Niederschrift des G-BA zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083 [1]).

Bei der Anwendung der Kombinationstherapie CHOP kommen die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin sowie die Kortikosteroide Prednison/Prednisolon zum Einsatz. Wie bereits oben ausgeführt, sind von der Zulassung für Doxorubicin nur hochmaligne NHL umfasst, so dass dieser Wirkstoff keine Berücksichtigung bei der zVT finden kann [8]. Lediglich die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin sowie die Kortikosteroide Prednison/Prednisolon weisen eine allgemeine Zulassung für NHL auf. Da diese laut Leitlinien jedoch nur in Form einer Kombinationstherapie (CHOP) Anwendung finden, und damit den nur für den hier nicht-relevanten Klassifikationsgrad „hochmaligne“ zugelassenen Wirkstoff Doxorubicin umfassen, kommt die gesamte Kombinationstherapie CHOP nicht als Therapie im Rahmen der zVT in Betracht, da nicht alle darin enthaltenen Wirkstoffe die für das Anwendungsgebiet des MCL maßgebliche Zulassung besitzen [8-13]. Folgende in Tabelle 3-1 gelistete Wirkstoffe sieht Janssen-Cilag im Unterschied zur Recherche des G-BA (Niederschrift zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083) nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien zur Behandlung des MCL.

Tabelle 3-1: Ausschlussgründe für NHL-Wirkstoffe

NHL-Wirkstoff	Ausschlussgrund
Bendamustin	Zulassung als Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin- Lymphomen [...] [7].
Chlorambucil	Zulassung für niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome [...] [6].
Cyclophosphamid	Keine Verwendung als Monotherapie, Empfehlung in Leitlinien nur in Form der Kombinationstherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin & Prednison/Prednisolon), Zulassung für Doxorubicin nicht für intermediäres NHL [8-13].
Cytarabin	ARA-cell® 100 mg/mL wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen Hochdosistherapien werden im Rahmen von Stammzelltherapien erbracht, die nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden [9].
Doxorubicin	Zulassung für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome [...] [8].
Lomustin	Aktualisierung der FI 02/2015. NHL wird nicht mehr als von der Zulassung unter 4.1 umfasst angesehen [14].
Pixantron	Keine Empfehlung für den Wirkstoff im Indikationsgebiet in den deutschen Leitlinien [9, 10].
Prednison /Prednisolon	Keine Verwendung als Monotherapie, Empfehlung in Leitlinien nur in Form der Kombinationstherapie CHOP (Cyclophosphamid,+ Doxorubicin + Vincristin + Prednison/Prednisolon), Zulassung für Doxorubicin nicht für intermediäres NHL [8-13].
Trofosamid	Keine Empfehlung für den Wirkstoff im Indikationsgebiet in den deutschen Leitlinien [9, 10].
Vinblastin	Keine Empfehlung für den Wirkstoff im Indikationsgebiet in den deutschen Leitlinien [9, 10].
Vincristin	Keine Verwendung als Monotherapie, Empfehlung in Leitlinien nur in Form der Kombinationstherapie CHOP Cyclophosphamid,+ Doxorubicin + Vincristin + Prednison/Prednisolon), Zulassung für Doxorubicin nicht für intermediäres NHL [8-13].

Unter Berücksichtigung der hier vorgenommenen Ableitung zur zVT verbleiben somit nur der einzig für das MCL zugelassene Wirkstoff Temsirolimus und die auf Basis der *Off-label*-Richtlinie verordnungsfähige Kombination R-FCM als mögliche Therapien im Rahmen der zVT. Damit vertritt Janssen-Cilag im Vergleich zum G-BA eine eingeschränktere Auffassung bezüglich der möglichen Wirkstoffe zur Behandlung des MCL im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

In Abschnitt 3.1.2 wurden neben der Niederschrift zum Beratungsgespräch [1] als weitere Quellen Leitlinien und Fachinformationen verwendet.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Schriftliche Antwort vom 04.11.2015 auf Beratungsanforderung 2014-B-083.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
4. Hiddemann W., Longo D.L., Coiffier B., Fisher R. I., Cabanillas F., Cavalli F., Nadler L.M., De Vita T., Lister A. & Armitage J. O. 1996. Lymphoma Classification - The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing. *Blood- The Journal of The American Society of Hematology*.
5. Kompetenznetz Maligne Lymphome 2015. Europäisches Mantelzell Lymphom Netzwerk [Online]. Zugriff 08.12.2015. <http://www.lymphome.de/Gruppen/DSHNHL/index.jsp>
6. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
7. Mundipharma GmbH. 2014. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml.
8. TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2012. Leitlinie - Mantelzell-Lymphom. Zugriff 21.12.2015. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
10. Dreyling M., Geisler C., Hermine O., Kluin-Nelemans H. C., Le Gouill S., Rule S., Shpilberg O., Walewski J., Ladetto M. & Group Esmo Guidelines Working. 2014. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25 Suppl 3: iii83-92.
11. Baxter Oncology GmbH. 2015. Fachinformation Endoxan®.
12. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednisolon acis®.
13. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednison acis®.
14. medac. 2015. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel.

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.

Das Mantelzell-Lymphom

Die malignen Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen, die vom lymphatischen System ausgehen. Dabei lässt sich die maligne Zellpopulation von Zellen der normalen Lymphopoëse ableiten. Die Pathogenese und die Morphologie bilden die Grundlage der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die zwischen Lymphomen der B- und T-Zell-Reihe und Lymphomen der Vorläuferzellen der Lymphopoëse und reifzelligem Lymphomen unterscheidet (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome [1]

B-Zell-Neoplasien
<u>Vorläufer-B-Zell-Neoplasien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
<u>Reife B-Zell-Neoplasien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische lymphatische Leukämie/lymphozytisches Lymphom • B-Zell-prolymphozytisches Lymphom • Lymphoplasmazytisches Lymphom • Splenisches Marginalzonenlymphom • Haarzelleukämie • Plasmazellerkrankungen • Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) • Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom • Follikuläres Lymphom • Mantelzell-Lymphom • Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom • Burkitt-Lymphom/Leukämie
<u>B-Zell-Proliferationen mit unklarem malignen Potenzial:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphomatoide Granulomatose • Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) ist eine seltene, unheilbare Lymphom-Entität und macht ca. 3 - 6 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus [2-4]. Die Erkrankung ist durch einen ungünstigen klinischen Verlauf mit aggressiver Proliferation gekennzeichnet. Obwohl die Patienten meist gut auf eine Erstlinientherapie ansprechen, ist das MCL durch kurze Ansprechdauern und rasche Rezidive gekennzeichnet [5]. Das mediane Gesamtüberleben beträgt vier bis fünf Jahre [2, 4, 6, 7].

Die Ursache dieses dramatischen Verlaufs ist in der Biologie der Erkrankung zu vermuten: Das MCL vereint die ungünstigen Eigenschaften eines indolenten nicht heilbaren Lymphoms wie eine kurze Ansprechdauer mit der raschen Rezidivierung und hohen Proliferation eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms.

Nur ein geringer Anteil von ca. 6 - 8 % aller MCL-Patienten befindet sich bei Erstdiagnose in Stadium I-II nach Ann Arbor [8]. Über 50 % der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium [9-12].

Die meisten Studien, in denen der *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) bei MCL-Patienten bestimmt wurde, wurden hauptsächlich mit jüngeren Patienten durchgeführt (Tabelle 3-3). Eine bevölkerungsbezogene Studie zum ECOG PS bei MCL-Patienten wurde nicht identifiziert.

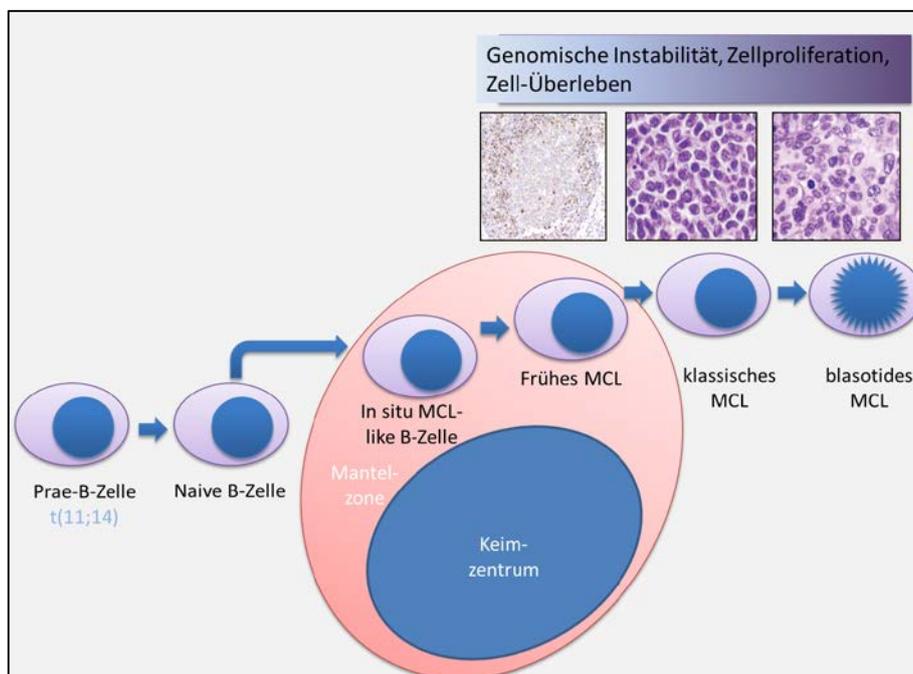
Tabelle 3-3: Studien zur Aufteilung der MCL-Patienten nach ECOG PS

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG PS
[10]	Kanada	Datenbank-analyse	n = 26	MCL-Patienten in Stadium IA und IIA	ECOG PS 0: 50 % ECOG PS 1: 38 % ECOG PS 2: 8 % ECOG PS 0 - 2: 96 % ECOG PS ≥ 3: 4 %
[9]	Deutschland	GLSG1996 [13]; GLSG2000 [14], und European MCL Trial [15]	n = 455	MCL-Patienten im fort-geschrittenem Stadium	ECOG PS 0: 33 % ECOG PS 1: 58 % ECOG PS ≥ 2: 9 %
[12]	Niederlande	Daten aus acht regionalen Krebsregistern aus den Niederlanden	n = 178	MCL-Patienten	ECOG PS 0: 52 % ECOG PS 1: 25 % ECOG PS 2: 15 % ECOG PS 0 - 2: 92 % ECOG PS ≥ 3: 8 %
[11]	Frankreich		n = 125	MCL-Patienten, von denen 87 % Stadium IV aufweisen	ECOG PS 0 - 1: 84 % ECOG PS ≥ 2: 16 %
Spannweite für Verteilung nach ECOG PS					ECOG PS 0 - 2: 92 % - 96 %

Pathogenese und Risikofaktoren

Die Translokation $t(11;14)(q13;q32)$ wird als primärer onkogener Mechanismus für die Entwicklung eines MCL angesehen, der bereits in der Prae-B-Zelle während der Rekombination des V(D)J-Segmentes im Knochenmark stattfindet. Hierdurch wird das Protoonkogen CCND1 von 11q13 auf den Immunglobulinschwerketten-Komplex (IgH) auf Position 14q32 übertragen [16, 17]. Die Translokation bewirkt die konstitutive Überproduktion von Cyclin D1, welches üblicherweise nicht in normalen B-Lymphozyten nachweisbar ist und führt hierdurch zu einer Deregulation des Zellzyklus in der G1/S-Phase [18]. Die Bedeutung von Cyclin D1 für die Lymphomgenese wird durch weitere Mechanismen wie z. B. sekundäre chromosomale Umgruppierungen (Rearrangement) hervorgehoben, die zu einer vermehrten Cyclin D1-Expression führen.

Bei 75 % der MCL-Patienten findet sich eine zusätzlich inaktivierende Mutation des ATM und CHK/2-Gens, was ebenfalls relevant für die Tumorentwicklung sein kann. Liegen diese Mutationen vor, werden DNS-Synthesefehler oder Schäden inadäquat behoben und führen somit zu weiterer genetischer Instabilität [16, 17]. Hierdurch kann die hohe Malignität des MCL erklärt werden. Die hohe Rate an genetischer Instabilität führt zur Expansion von MCL-Zellen der „klassischen“ Morphologie und zur Beeinträchtigung von zellzyklusregulierenden Genen. Dies resultiert in Entstehung aggressiverer MCL-Varianten [16, 17, 19], (Abbildung 3-2).



Quelle: Vereinfacht nach Jares 2012 [20]

Abbildung 3-2: Pathophysiologie des MCL

Naïve B-Zellen, die die Translokation t(11;14) tragen, kolonisieren die Mantelzellregion eines Lymphfollikels und bilden eine in-situ-Läsion. Die Zellen akkumulieren zusätzliche genetische Läsionen, die z. B. den DNS-Reparaturmechanismus einschränken oder Überlebensmechanismen durch eine Inhibition der Apoptose etablieren [20].

Die ätiologischen Faktoren, welche zur Entwicklung eines Mantelzell-Lymphoms führen, sind bisher nicht hinreichend geklärt. Es werden Faktoren wie Immun-Inkompetenz, infektiöse Agenzien, autoimmune und inflammatorische Erkrankungen, Lebensstil, genetische Faktoren und eine familiäre Historie diskutiert.

Immun-Inkompetenz. Empfänger von Spenderorganen wie Herz und Lunge haben gegenüber Nierentransplantierten ein vermutlich höheres Risiko ein Non-Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, da sie entweder höher dosierte oder potentere Immunsuppressiva erhalten [21].

Virale Infektionen. Für verschiedene Lymphome lässt sich eine Assoziation zu viralen Infektionen zeigen (EBV: endemisches Burkitt Lymphom, HTLV: T-Zell-Leukämie/Lymphom, HCV niedrig maligne NHL, z. B. M. Waldenström, HHV-8: z. B. Plasmoblastisches Lymphom, HBV: Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL], [22]). Keines der genannten und bekannten Viren kann jedoch in Verbindung mit einem MCL gebracht werden.

Bakterielle Infektionen. Verschiedene Bakterien können die Entwicklung eines Lymphoms bedingen: (*Helicobacter pylori*: gastrisches Mucosa-Assoziiertes-Lymphom [MALT], *Chlamydia psittaci*: orbitale Lymphome [23]). In einer großen fallkontrollierten skandinavischen Studie konnte für Patienten mit einer Borrelien-Infektion in der Anamnese oder dem serologischen Nachweis von *Borrelia burgdorferi* ein 2 - 3-fach erhöhtes MCL-Risiko beobachtet werden [24, 25]. Diese Beobachtungen wurden bisher nicht in anderen Studien oder bei anderen Borreliensstämmen bestätigt [26].

Autoimmune Prozesse oder chronisch entzündliche Erkrankungen können mit einer Lymphomerkkrankung assoziiert sein. So findet sich für das Sjögren-Syndrom, die rheumatoide Arthritis und den systemischen Lupus erythematodes eine Assoziation mit dem DLBCL [27]. Patienten mit einem Typ 1-Diabetes mellitus hatten in einer skandinavischen Studie ein 5-fach erhöhtes Risiko, ein MCL zu entwickeln [28]. Allerdings basiert diese Aussage auf einer kleinen Fallzahl und wurde bisher nicht in einer größeren Studie bestätigt [29].

Lebensbedingungen. Weder mit einem Alkohol- noch Nikotinkonsum oder mit einem erhöhten Body-Mass-Index ließ sich bisher eine Assoziation zum MCL nachweisen [30-32].

Tumornekrosefaktor. Studien, die auf Assoziationen von polymorphen Varianten mit niedriger Penetranz und einem erhöhten NHL-Risiko abzielten, haben konsistente Relationen mit Genomen ergeben, die proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin 10 (IL-10) kodieren. Die Variante *TNF rs 1800629* war mit einem 2,8-fachen Risiko in einer nordeuropäischen Analyse behaftet, die 120 MCL-Patienten beinhaltete. Auch eine IL-10-Variante war mit einem erhöhten Risiko assoziiert [33].

Familiäre Historie. Findet sich in der Familienanamnese eine hämatopoetische Neoplasie, besteht gemäß einer Studie des internationalen epidemiologischen Lymphomkonsortiums ein 2-fach höheres Risiko ein MCL zu entwickeln. Die Studie stützt sich allerdings auf die Selbstanzeige der Patienten, so dass die Robustheit der Daten angezweifelt werden kann [34].

Symptomatik des MCL

Die meisten Patienten haben bei Erstdiagnose des MCL eine fortgeschrittene Erkrankung und stellen sich mit einer generalisierten Manifestation des Lymphoms im Stadium III-IV nach Ann Arbor vor (Tabelle 3-4). Nicht selten findet sich auch ein Befall extranodaler Organe wie z. B. Knochenmark (60 - 80 %), Mandeln, Milz, Leber und Gastrointestinaltrakt. In 20 - 30 % der Fälle kann auch eine leukämische Ausschwemmung der Lymphom-Zellen in das periphere Blut nachgewiesen werden.

Eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes muss nicht immer klinisch in Erscheinung treten. Der Befall wird bei bis zu 90 % der MCL-Patienten mitunter erst durch eine endoskopische Untersuchung nachweisbar [35, 36]. Die Infiltration des zentralen Nervensystems wird allgemein als spätes Ereignis einer fortgeschrittenen Erkrankung insbesondere bei Patienten mit einem blastoiden histologischen Subtyp des MCL beobachtet [37].

Regelmäßig auftretende Symptome der Erkrankung sind [38]:

- Müdigkeit, Leistungsminderung und Blässe
- B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust)
- schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen
- Leber- und Milzvergrößerung mit abdominellen Beschwerden
- extralymphatischer Befall: Haut, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge, ZNS
- Infektionen (z. B. Pneumonien)
- Antikörpermangel.

Die Ann Arbor-Klassifikation wurde entwickelt, um maligne Lymphome gemäß ihrer Ausbreitung zu klassifizieren. Sie erfasst die Beteiligung der verschiedenen Lymphknotenregionen durch das Lymphom und unterteilt die Stadien nach dem Ausbreitungsmuster. Neben dem Lymphknotenbefall werden auch nicht lymphatische Manifestierungen oder ein Organbefall erfasst. Insbesondere bei den indolenten Lymphomen wird das Erkrankungsstadium auch zur Auswahl der Therapie herangezogen (Tabelle 3-1). Die Verteilung der MCL-Patienten nach Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose ist in Tabelle 3-5 aufgeführt. Danach werden die meisten betroffenen Patienten in einem späteren Ann Arbor-Status erstmalig diagnostiziert.

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor 1971

Definition	Stadium
Befall einer Lymphknotenregion (I/N) oder einer einzelnen, lokalisierten extranodalen Lokalisation (I/E)	I
Befall von 2 benachbarten Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Befall von 2 extranodalen Lokalisationen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)	II
Befall von Lymphknotenregionen (III/N) oder extranodalen Lokalisationen (III/E) beidseits des Zwerchfells	III
disseminierter Befall einer oder diffuser Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall	IV
auf Lymphknoten begrenzt (nodal)	N
<i>Bulky</i> -Manifestation (> 10 cm Durchmesser)	X
extranodale Ausbreitung oder isolierte einzelne extranodale Manifestation	E
Leber	H
Lunge	L
Knochenmark	M
Milz	S
Pleura	P
Skelett	O
Haut	D
zusätzliche Symptome	
keine Symptome	A
Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von 6 Monaten, Fieber, Nachtschweiß	B
Quelle: modifiziert nach [38]	

Tabelle 3-5: Verteilung der MCL-Patienten nach Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Verteilung nach Ann Arbor-Stadien (%)
Daten aus europäischen Ländern			
[39], Schweden	schwedische Lymphom Register Analyse (2000 - 2010)	MCL n = 785	Stadium III: 13,0 % Stadium IV: 68,5 %
[40], UK	retrospektive Analyse (2004 - 2011)	MCL n = 500	Stadium III: 9 % Stadium IV: 73 %
[11], Frankreich	retrospektive Analyse (1995 - 2011)	MCL n = 125	Stadium III: 8 % Stadium IV: 88 %
Daten aus USA			
[41], USA	SEER Datenbank Analyse (1992 - 2004)	NHL n = 87.166	Stadium III/IV: 74,6 %
[8], USA	SEER Datenbank Analyse, (2004 - 2007)	MCL n = 2.222	Stadium III/IV: 74,6 %
Spannweite für Stadium III/IV zum Zeitpunkt der Diagnose			75 % - 96 %

Diagnostik des MCL

Die Diagnose eines MCL wird durch die histologische Begutachtung einer Biopsie aus einem Lymphknoten, dem Knochenmark oder beteiligtem anderen Gewebe gestellt. Daneben kann die Diagnose auch aus dem Blut anhand einer typischen Morphologie der lymphoiden Zellen erfolgen [42]. Beim MCL können vier weitere Subtypen histologisch differenziert werden:

- die kleinzellige,
- die marginalzonenähnliche,
- eine pleomorphe sowie eine
- blastoide

Varianten, wobei die beiden letztgenannten eine schlechtere Prognose aufweisen [43, 44]. Diagnostisch relevant ist, dass MCL den B-Zell-Marker CD79a, das therapeutische Zielantigen CD20 sowie das unspezifische CD5 aufweisen. Zusätzlich besteht eine Immunglobulinexpression, vornehmlich als Lambda-Leichtkettenrestriktion. In den meisten Fällen wird eine durch die Translokation t(11;14) ausgelöste Überexpression von Cyclin D1 [43] in den Nuclei nachgewiesen. Die Translokation kann leicht mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden [17]. Nur wenige Fälle weisen keine Cyclin D1-Überexpression auf, hier findet sich dann eine D2 oder D3 Überexpression [45]. Ein fehlender Nachweis von SOX-11 charakterisiert ein indolentes MCL [46].

Dahingegen sind ein hoher Ki-67-Proliferationsindex, eine p53-Mutation oder eine Deletion des kurzen Armes von Chromosom 16 (del16p) mit der aggressiveren Variante eines blastoiden MCL vergesellschaftet [46].

Prognostische Einteilung

Das Europäische MCL-Netzwerk hat zur prognostischen Unterteilung der Patienten den *MCL International Prognostic Index* (MIPI) erarbeitet. Dieser Score stratifiziert Patienten in die drei Risikogruppen „niedriges“, „intermediäres“ und „hohes Risiko“, basierend auf den Krankheitsspezifischen prognostischen Markern wie Alter, Performance Status, Laktatdehydrogenase (LDH) und Leukozytenzahl. Eine vereinfachte Version wurde von Hoster et al. publiziert (Tabelle 3-6) [9]. Allerdings ist die Aussagekraft des MIPI trotz unabhängiger Validierung begrenzt [47], da seine prognostische Aussage sich auf das Gesamtüberleben bezieht. Prädiktive Anhaltspunkte darüber, ob der Patient gut auf die Behandlung ansprechen wird und wann mit einer Progression der Erkrankung zu rechnen ist, liefert der MIPI aber nicht [48].

Tabelle 3-6: Vereinfachter MIPI (internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index)

Punkte	Alter (Jahre)	ECOG PS	LDH, x ULN	Leukozyten, 10 ⁹ /L
0	< 50	0 - 1	< 0,67	< 6,7
1	50 - 59	-	0,67 - 0,99	6,7 - < 10
2	60 - 69	2 - 4	1,0 - 1,49	10 - < 15
3	≥ 70	-	> 1,5	≥ 15

Niedriges Risiko: 0 - 3 Punkte; **Mittleres Risiko:** 4 – 5 Punkte; **Hohes Risiko:** 6 – 11 Punkte
Quelle: [9]

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit MCL

In den Jahren 2005 bis 2012 betrug der durchschnittliche Anteil jüngerer Patienten an der (< 65 Jahre) Gesamtheit aller MCL-Patienten 36,4 % und jener älterer Patienten (≥ 65 Jahre) 63,6 % [49, 50], (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten mit MCL – ICD-10 C83.1, nach Geschlecht und Alter

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Männer	1.630	1.676	1.566	933	803	714	3.421	3.855
< 65 Jahre	647	655	603	387	308	343	1.264	1.371
≥ 65 Jahre	983	1.021	963	546	495	371	2.157	2.484
Frauen	707	712	732	458	369	329	1.164	1.467
< 65 Jahre	244	245	231	135	114	100	356	467
≥ 65 Jahre	463	467	501	323	255	229	808	1.000

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Gesamt	2.337	2.388	2.298	1.391	1.172	1.043	4.585	5.322
< 65 Jahre	891	900	834	522	422	443	1.620	1.838
≥ 65 Jahre	1.446	1.488	1.464	869	750	600	2.965	3.484
< 65 Jahre (%)	38,1 %	37,7 %	36,3 %	37,5 %	36 %	42,5 %	35,3 %	34,5 %
≥ 65 Jahre (%)	61,9 %	62,3 %	63,7 %	62,5 %	64,0 %	57,5 %	64,7 %	65,5 %
Quelle: [50]								

Charakterisierung der Zielpopulation

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst danach alle vorbehandelten Patienten mit MCL.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Der therapeutische Bedarf von Ibrutinib ergibt sich in erster Linie aus der Tatsache, dass nahezu alle Patienten nach einer Erstlinientherapie, wie unten ausgeführt, einen Rückfall erleiden und für die Behandlung eines Rückfalls nur eine sehr begrenzte Anzahl zugelassener therapeutischer Optionen existiert. Diese begrenzten Optionen sind, wie unten ausgeführt, mit einer eingeschränkten Effizienz und/oder gravierenden Nebenwirkungen vergesellschaftet.

Therapieansätze für die Erstlinienbehandlung und deren Effizienz

MCL-Patienten werden typischerweise im Alter zwischen 60 bis 65 Jahren diagnostiziert [51]. Empfehlungen zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms sind in nationalen und internationalen Leitlinien veröffentlicht [52-57]. Nach Diagnosestellung wird eine Standard-Erstlinienchemotherapie empfohlen.

Basierend auf der ungünstigen Prognose des MCL und der Tatsache, dass eine Heilung durch die Anwendung von Standardtherapien nicht erreicht werden kann, ist es für ältere, asymptomatische Patienten mit einem niedrigen MIPI eine Option, die Therapie erst mit dem Einsetzen von klinischen Symptomen zu beginnen [42]. Während einige wenige Patienten einen indolenten Verlauf zeigen, ist der Verlauf bei den meisten Patienten aggressiv. Insgesamt sollen alle MCL-Patienten seine systemische Therapie erhalten [58-63].

Im Allgemeinen können die Therapieansätze für Patienten in der Erstlinienbehandlung in zwei Hauptrichtungen unterteilt werden (Abbildung 3-3) [63]. Man unterscheidet zwischen Patienten,

- die für eine intensive Vorbehandlung in Kombination mit einer konsolidierenden Chemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation in Frage kommen (jüngere Patienten ≤ 65 Jahre mit ECOG PS 0 - 2) und
- die auf Grund Ihres Alters oder Ihrer Komorbiditäten für eine intensive Therapie trotz einer fortgeschrittenen Erkrankung nicht in Frage kommen (jüngere Patienten ≤ 65 Jahre mit ECOG PS ≥ 3 oder ältere Patienten > 65 Jahre)

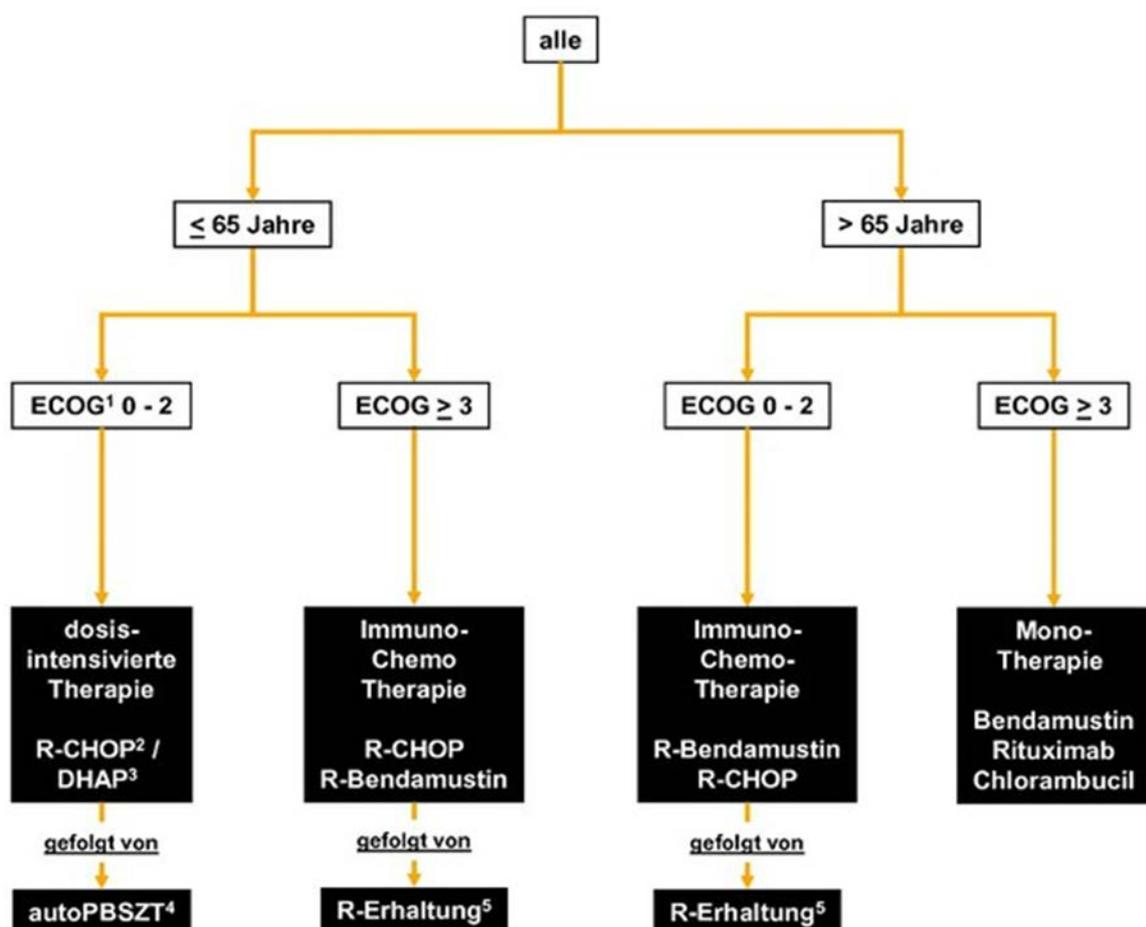


Abbildung 3-3: Erstlinientherapie des Mantelzell-Lymphoms, Quelle: [63]

Ein häufig eingesetztes Therapieregime zur Erstlinienbehandlung ist die Kombinationstherapie CHOP bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison. Durch die Hinzugabe des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zu CHOP (R-CHOP) kann das Behandlungsergebnis hinsichtlich Gesamtansprechen (ORR), komplettem Ansprechen (CR) und Gesamtüberleben (OS) verbessert werden [14, 64, 65]. Darüber hinaus kann Rituximab in einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemo-Immuntherapie das Progressionsrisiko gegenüber einer Erhaltungstherapie mit Interferon signifikant vermindern und das Gesamtüberleben signifikant verlängern [66]. Auch durch aggressivere Therapieregime einschließlich Hochdosis-Cytarabin mit konsolidierender Hochdosismotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation konnte die Dauer des Ansprechens verbessert werden und wird für jüngere Patienten ≤ 65 Jahre als Behandlungsoption diskutiert [67]. Bei älteren Patienten mit Komorbiditäten konnte die Behandlung durch Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) gegenüber R-CHOP durch bessere Verträglichkeit positiv beeinflusst werden [68, 69].

Trotz verbesserter Behandlungsergebnisse in der ersten Therapielinie sind die Behandlungsergebnisse insgesamt weiter unbefriedigend, da die folgenden Rezidivtherapien durch sich von Linie zu Linie abnehmender Ansprechraten und progressionsfreiem Überleben gekennzeichnet sind. Insbesondere stellt ein Alter über 65 Jahren ein Hindernis für intensive Therapiemöglichkeiten einschließlich einer allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv dar [54]. Insofern sind für diese Patienten weniger belastende Therapien erforderlich, die ein effektives und langes Ansprechen mit möglichst geringer hämatologischen oder nicht hämatologischen Toxizitäten vereinbaren.

Retrospektive Analysen zeigen, dass eine Kombination aus einer (Immun-) Chemotherapie mit einer „*involved field*“-Strahlentherapie bei Patienten mit geringer Erkrankungsaktivität angewendet werden kann. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass der Datenlage nur ein geringer Evidenzgrad zugrunde liegt [70, 71].

Bei jüngeren Patienten in guter körperlicher Verfassung bewirkt eine dosisintensive Chemo-Immuntherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosismotherapie mit Transplantation von autologen Stammzellen, eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ebenfalls zeigt sich ein Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Interferonerhaltungstherapie. Aus diesem Grund stellt die Therapieform der Chemo-Immuntherapie die Standardbehandlung dar. Ein Cytarabin-haltiges Therapieregime kann das Behandlungsergebnis darüber hinaus verbessern. Dies zeigt sich in statistisch signifikanten Komplettremissionsraten (CR), Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) und dem Gesamtüberleben. Das führte zu der aktuellen Empfehlung, dass Patienten bis 65 Jahre ohne Komorbiditäten mit einer alternierenden R-CHOP/Hochdosis-Cytarabin Induktionstherapie, gefolgt von einer myeloablativen Radiochemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation behandelt werden sollten [67].

Bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) die eine R-CHOP-basierte Therapie mit anschließender autologer Stammzellentherapie erhalten liegt das progressionsfreie Überleben bei ca. 29 Monaten [9] und das 3-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 69 und 90,4 % [72]. Bei einer dosisintensivierten R-CHOP/DHAP Therapie liegt das progressionsfreie Überleben zwischen 46 - 88 Monaten [67] (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Ansprechraten, progressionsfreies und Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten, jüngeren MCL-Patienten (*Dosisintensivierte Therapie (R-CHOP/DHAP) gefolgt von autologer Stammzellen Transplantation (aSZT)*)

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS
Induktion gefolgt von aSZT					
[9]	Deutschland, Belgien, Frankreich, Italien, Niederlande	Phase III	122	unbehandelt Stadium III/IV	OR: 98 % CR: 81 % PFS: 3-J: 54 % OS: 3-J: 83 %
[73]	Frankreich	Phase II	60	unbehandelt Stadium III/IV	OR: 96 % (ITT 82 %) CR: 78 % med. EFS: 8,9 Monate OS: 5-J: 75 %
[74]	Dänemark	Phase II	160	≤ 66 Jahre unbehandelt	OR: 96 % CR: 54 % med. EFS: 7,4 J OS: 10-J: median nicht erreicht
[67]	Frankreich/ Deutschland Polen Belgien	Phase II CHOP/DHAP+ R+aSZT	497	≤ 65 Jahre, unbehandelt, Stadium II-IV	OR: 90 % - 95 % <i>post SCT</i> : 98 % - 97 % OR: CR: 25 % - 36 % <i>post SCT</i> : 61 % - 63 % CR: med. PFS: 46 - 88 Monate OS: n. a. vs. 82 Monate
[72]	USA	prospektive Studie	77	≤ 69 Jahre, unbehandelt, Stadium II-IV	OR: 88 % CR: 69 % PFS: 5-J: 56 % OS: 5-J: 64 %

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS
[75]	Niederlande	prospektive Studie	87	≤ 65 Jahre, unbehandelt	OR: 70 % PFS: 4-J: 44 % OS: 4-J: 66 %
CR: <i>Complete Response</i> (Komplettes Ansprechen); OR: <i>Overall Response</i> (Gesamtansprechen); PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); EFS: <i>Event free Survival</i> (ereignisfreies Überleben); R-CHOP: Rituximab (R), Cyclophosphamid (C), Doxorubicin (H), Vincristin (O), Prednison (P); DHAP, Dexamethason, hochdosiertes Ara-C, Cisplatin					

Therapie für jüngere Patienten ≤ 65 Jahre mit Komorbiditäten und Patienten > 65 Jahre in gutem Allgemeinzustand

Jüngere Patienten, die sich aufgrund ihrer körperlichen Verfassung oder Begleiterkrankungen ebenso wie ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand nicht für eine dosisintensive Behandlung einschließlich einer myeloablativen Therapie qualifizieren, wird eine Chemo-Immuntherapie als Erstlinientherapie empfohlen. Die Herausforderung an den Arzt ist dabei die Auswahl des geeigneten Therapieschemas und die Entscheidung, ob eine Erhaltungstherapie mit einem monoklonalen Antikörper angeschlossen werden kann. Letzteres wurde in einer Studie des europäischen MCL-Netzwerkes untersucht, in welcher die Überlegenheit einer Behandlung mit R-CHOP gegenüber der Vergleichstherapie R-FC hinsichtlich der Effektivität und Verträglichkeit aufgezeigt wurde [66].

Als ein effektives, weniger toxisches Therapieregime hat sich Rituximab-Bendamustin (BR) in der *Frontline*-Behandlung von älteren Patienten mit MCL erwiesen. Das überlegene Ansprechen wird durch die BRIGHT-Studie bestätigt [69]. Ob eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach Bendamustin vorteilhaft ist, ist Gegenstand der derzeitigen klinischen Prüfung.

Patienten > 65 Jahre mit schlechtem Allgemeinzustand

Für ältere Patienten mit Begleiterkrankungen, die eine intensivere Behandlung verhindern, können neben einer *watch & wait*-Strategie für asymptomatische Patienten [76] weniger aggressive Therapien eingesetzt werden. Hier kann zur Erstlinientherapie entweder niedrig dosiertes Bendamustin [77] oder Chlorambucil [78] gegeben werden. Rituximab kann eine Option für Patienten sein, die keine Chemotherapie erhalten können. Allerdings konnte die SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) zeigen, dass Patienten mit einem MCL - im Gegensatz zu Patienten mit follikulären NHL - nicht signifikant von einer verlängerten Rituximab Therapie profitieren [79].

Die Ansprechraten, das Progressionsfreie- sowie Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten älteren MCL-Patienten über 65 Jahre ist in Tabelle 3-9 aufgeführt.

Tabelle 3-9: Ansprechraten, Progressionsfreies- und Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten älteren (medianes Alter ≥ 60 Jahre) MCL-Patienten

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS (95%-KI)
R-CHOP gefolgt von Rituximab-Erhaltung					
[66]	Niederlande, Deutschland, Frankreich, Polen, Tschechische Republik, Dänemark, Italien, Belgien	Randomisierte Studie FCR vs. R-CHOP	485	ältere MCL-Patienten: > 65 oder 60 - 65 aber nicht fit für aggressive Therapie, Ann Arbor-Stadium II-IV	OR: 86 % CR: 49 % - 62 % med. PFS: 28 Monate OS: 62 % 4-J: (67 Monate)
[80]	USA	Phase II	11	unbehandelte MCL-Patienten	OR: 82 % CR: 36 % med. PFS: 18 Monate OS: 48 Monate
[68]	Deutschland	prospektiv, multi-zentrisch, Phase III	B-R-Studie: B-R vs. R-CHOP: 274 Subgruppe MCL: 94	Indolente und MCL-Lymphome Subgruppenanalyse: MCL, ohne Erhaltungstherapie	OR: 93 vs. 91 % CR: 40 vs. 30 % med. PFS: (69,5 Monate [26,1 nicht erreicht] vs. 31,2 Monate [15,2 - 65,7]; HR 0,58, 95 % KI 0,44; 0,74; p < 0,0001) Subgruppe MCL: Median (IQR; months) nicht erreicht (22,1 - nicht erreicht) 40,9 (15,2 nicht erreicht) OS Subgruppe MCL: HR 1,28, 95 % - KI (0,69; 2,39); p = 0,429

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS (95%-KI)
[14]	Deutschland	RCT R-CHOP vs. CHOP	122 R-CHOP (62)	unbehandelte MCL-Patienten Stadium II - IV	OR: 94 % CR: 34 % med. TTF: 21 Monate OS: 59 % 5-J:
R-Bendamustin					
[81]	USA	RCT Phase III BR vs. R-CHOP, BRIGHT- Studie	MCL: (BR vs. R-CHOP) (34 vs. 33)	unbehandelt, Subgruppe: MCL	OR: 94 % CR: 50 % PFS: n. a OS: n. a
[68]	Deutschland	prospektiv, multizentrisch, Phase III StiL NHL 1 Studie	BR Studie: BR vs. R-CHOP	Subgruppen- analyse: MCL	OR: 93 % CR: 40 % med. PFS: 35,4 Monate (28,8 - 54,9 Monate) OS: n. a.
a: StiL NHL: <i>Study Group in Indolent Lymphoma</i>					

Therapieansätze für Patienten im Rezidiv oder mit einer refraktären Erkrankung und deren Effizienz

Obwohl sich die Behandlungsergebnisse des MCL in der Erstlinientherapie in den vergangenen 30 Jahren deutlich verbessert haben, wird das mediane Gesamtüberleben nach wie vor in einem Rahmen von vier bis fünf Jahren angegeben. Trotz hoher Ansprechraten in der Erstlinienbehandlung rezidiert die Erkrankung bei nahezu allen Patienten und wird im Verlauf chemotherapieresistent. Daher stellt die Behandlung dieser Patienten eine besondere Herausforderung dar, da die Ansprechraten und Ansprechdauer rezidivierter oder refraktärer Patienten deutlich verringert sind [82].

Im Rezidiv stellt sich erneut die Frage, ob ein Patient für eine Transplantation geeignet ist. Für Patienten, die in erster Linie keine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltherapie erhalten haben, kann diese im Rezidiv nach Erreichen einer Remission durch eine *Salvage*-Therapie angeschlossen werden [83]. Für jüngere Patienten in guter körperlicher Verfassung und ohne Hinweis auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems durch das MCL kann ebenfalls eine Transplantation mit Stammzellen eines HLA (Human Leucocyte Antigen)-kompatiblen Fremdspenders durchgeführt werden [84]. Eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation kann nur für jüngere Patienten in guter körperlicher Verfassung erwogen werden und ist für die überwiegende Zahl der Rezidivpatienten keine Option [63, 85].

Die Leitlinie der DGHO [63] empfiehlt im Rezidiv die Chemo-Immuntherapie als therapeutischen Standard, wenn die initiale Remissionsdauer länger als sechs Monate war. Die Wahl des Schemas soll dabei in Abhängigkeit von der Primärtherapie erfolgen. Hierbei muss eine dosisabhängige Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz bei Anthracyclin-basierten Therapieschemen beachtet werden. Bei Re-Exposition steigt das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz nach einer kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin von 450 - 500 mg/m² Körperoberfläche stark an, weshalb empfohlen wird, eine Dosis von 550 mg/m² Körperoberfläche nicht zu überschreiten [86].

Bendamustin wurde bei rezidierten Patienten in mehreren Phase II-Studien, als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab und mit oder ohne Mitoxantron getestet. Das Gesamtansprechen lag zwischen 75 und 100 % und das mediane progressionsfreie Überleben bei ca. 18 - 21 Monaten. Dennoch ist Bendamustin nicht unkritisch einzusetzen, da Grad 3/4 Leukopenien nach CTCAE in 16 - 78 % und 3 - 4-gradige Neutropenien in 36 - 46 % der behandelten Patienten auftraten [87-90]. Ergebnisse von Phase III-Studien für das rezidierte MCL liegen für Bendamustin bislang nicht vor. Ebenfalls hat sich bisher keines der geprüften Therapieregime als überlegen gezeigt, obwohl verschiedene Kombinationen wie z. B. BR, R-FC oder R-FCM geprüft wurden [91]. Vor dem Hintergrund der limitierteren Evidenz aus randomisierten Studien sind in der deutschen Leitlinie, neben der Empfehlung von Temsirolimus, der Proteasominhibitor Bortezomib und die immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid als „weitere vielversprechende Therapieansätze“ für das Rezidiv genannt [63]. Im Einklang damit empfiehlt die ESMO-Leitlinie für refraktäre Patienten und Frührezidive ebenfalls neue zielgerichtete Therapieoptionen wie Bortezomib, Lenalidomid und Ibrutinib [85]. Hierbei ist zu beachten, dass lediglich Ibrutinib eine entsprechende Zulassung aufweist [92]. Bortezomib ist in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid und Doxorubicin für die Erstlinientherapie des MCL zugelassen worden, Thalidomid und Lenalidomid sind in der EU für das MCL nicht zugelassen [93-95].

Die 2015 publizierte systematische Literaturanalyse von Njue und Kollegen bestätigt die limitierte klinische Evidenz für das rezidierte MCL. Sie hat ergeben, dass es für das rezidierte/refraktäre MCL insgesamt nur **fünf randomisierte publizierte Studien** gibt, die nachfolgend dargestellt sind (Tabelle 3-10) [96].

Die Studie von Forstpointner zeigt, dass die Hinzunahme von Rituximab zu einer Kombination aus FCM bei Patienten mit fehlendem Ansprechen oder Rezidiv zu verbessertem Ansprechen (58 vs. 46 %; $p = 0,282$) und verlängertem progressionsfreiem Überleben führte, wobei eine statistische Signifikanz nicht erreicht wurde ($p = 0,3889$) [97]. Das mediane Gesamtüberleben wurde signifikant verlängert (median nicht erreicht vs. 11 Monate; $p = 0,0042$, mediane Nachbeobachtung 18 Monate) [97].

Agathocleus verglich in einem Kollektiv von 19 Patienten mit MCL zwei Bortezomib-Dosierungen und es liegen lediglich Ergebnisse der Ansprechraten vor [98]. In einer randomisierten Phase II-Studie wurde die Hinzunahme von Bortezomib zum CHOP-Regime geprüft. Das Ansprechen verbesserte sich im Bortezomib-Arm von 47,8 % auf 82,6 %, das progressionsfreie Überleben verlängerte sich nicht signifikant von 8,1 auf 16,5 Monate ($p = 0,12$) und das mediane Gesamtüberleben war mit 11,8 vs. 35,6 Monaten signifikant länger, $p = 0,01$ [99]. In der Studie von Morschhauser zeigte ein Vergleich zweier Obinutuzumab-Dosierungen ein verbessertes Ansprechen mit der höheren Dosis (18 vs. 50 %) [100]. Bortezomib und Obinutuzumab sind allerdings nicht für das rezidierte oder refraktäre MCL in Europa zugelassen. Als zugelassene Therapieoption für das MCL im Rezidiv steht nur Temsirolimus zur Verfügung (siehe Modul 2).

In der randomisierten Phase III-Studie von Hess und Kollegen wurden 162 Patienten mit rezidiertem/refraktärem MCL untersucht, die entweder Temsirolimus in einer Dosierung von 175 mg/Woche für drei Wochen gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 75 mg bzw. 25 mg oder eine Therapie nach Auswahl durch den Arzt erhielten [101]. Die Behandlung im 175/75 mg-Prüfarm ergab ein signifikant besseres Gesamtansprechen von 22,2 vs. 1,9 % ($p = 0,0019$) und ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten gegenüber 1,8 Monaten im Vergleichsarm. Das mediane Gesamtüberleben der 175/75 mg Gruppe war mit 11,1 Monaten gegenüber 9,5 Monaten nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,3053$) [102]. Temsirolimus war insgesamt mit einer hohen Toxizität verbunden (Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 89 % der Patienten auf) [101].

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

Tabelle 3-10: Vergleichende Studien mit rezidiert/refraktärem MCL: *Efficacy data*

Referenz	Einschlusskriterien	Patientenzahl, Therapie	OR, %	Mediane Ansprechdauer, Monate	Mediane Nachbeobachtung, Monate	Medianes PFS, Monate	Medianes OS, Monate
Agathocleous et al, 2010 [98]	Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer Erkrankung	n = 19 randomisiert	NB	NB	NB	NB	NB
Forstpointner et al, 2004 [97]	Patienten ohne Ansprechen oder Relapse nach mindestens 1 Vortherapie	n = 48 randomisiert, - FCM (n = 24) - R-FCM (n = 24)	FCM: 46 % (CR, 0 %; PR, 46 %) R-FCM: 58 % (CR, 29 %; PR, 29 %) p = 0,282	NB	NB	FCM: 4 R-FCM: 8 p = 0,3887	FCM, 11 R-FCM, nicht erreicht p = 0,0042
ClinicalTrials.gov[102]	Patienten mit zwei bis sieben Vortherapien, (Hochdosistherapie erlaubt)	n = 169 randomisiert - Temozolomid 175/75 mg (n = 57), - Temozolomid 175/25 mg (n = 56) - Investigator's choice therapy (n = 56)	ORR (95 %-KI) - Temozolomid 175/75 mg, 22,2 % (11,1 %-33,3 %) - Temozolomid 175/25 mg, 5,6 % (0 %-11,7 %) - Investigator's choice, 1,9 % (0 %-5,4 %) - p = 0,0019 für Temozolomid 175/75 mg vs Investigator's choice - p = 0,6179 für Temozolomid 175/25 mg vs investigator's	- Temozolomid 175/75 mg, 7,1 - Temozolomid 175/25 mg, 3,6 - Investigator's choice, NA (nicht bestimmbar: nur 1 Patient mit Ansprechen)	NB	Median (95 %-KI) - Temozolomid 175/75 mg, 4,8 (2,9-7,0) - Temozolomid 175/25 mg, 3,7 (3,4-6,2) - Investigator's choice, 1,8 (1,6-2,0) - p < 0,0001 für Temozolomid 175/75 mg vs investigator's choice - p < 0,0001 für Temozolomid 175/25 mg vs investigator's	Median (95 %-KI) - Temozolomid 175/75 mg, 11,1 (8,2-18,0) - Temozolomid 175/25 mg, 8,8 (6,4-14,5) - Investigator's choice, 9,5 (5,3-15,1) p = 0,3053 für Temozolomid 175/75 mg vs. investigator's choice p = 0,9515 für Temozolomid 175/25 mg vs investigator's

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

Referenz	Einschlusskriterien	Patientenzahl, Therapie	OR, %	Mediane Ansprechdauer, Monate	Mediane Nachbeobachtung, Monate	Medianes PFS, Monate	Medianes OS, Monate
Furtado et al. 2014 [99]	MCL refraktär auf, oder Rezidiv oder progredient nach Erstlinientherapie	- CHOP (n = 23) - VCHOP (n = 23)	- CHOP: 47,8 % (CR 21,7 %; PR 26,1 %) - VCHOP: 82,6 % (CR 34,8 %; PR 47,8 %)	NB	24,2	- CHOP: 8,1 - VCHOP: 16,5 p = 0,12	- CHOP: 11,8 - VCHOP: 36,6 p = 0,1 Estimated hazard ratio, CHOP vs VCHOP, 0,4
Morschhauser et al, 2013 [100]	Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung	n = 15 randomisiert: - GA101 low-dose (n = 11) - GA101 high-dose (n = 4)	Bestes Gesamtansprechen (GA101 low-dose und high-dose), 27 %: - GA101 low-dose: 18 % (CR 18 %; PR 0 %) - GA101 high-dose: 50 % (CR, 0 %; PR, 50 %)	Zwei Patienten zeigten ein anhaltendes Ansprechen für 20 bzw. 20,4 Monate	NB	NB	NB

Die Übersicht in Tabelle 3-10 zeigt, dass bislang lediglich für Temsirolimus Ergebnisse aus einer prospektiv randomisierten Zulassungsstudie vorliegen.

Zusammenfassung

Das MCL ist durch einen ungünstigen Verlauf gekennzeichnet. Obwohl mit den gängigen Erstlinientherapien in der Regel hohe Ansprechraten erzielt werden, bleibt die Erkrankung inkurabel. Nahezu alle Patienten rezidivieren im Verlauf und überleben nach der Erstdiagnose im Median nur ca. vier bis fünf Jahre. Deshalb besteht das Therapieziel rezidivierter/ refraktärer MCL-Patienten in einem möglichst langen progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben [103].

Während die Remissionsraten und das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie in den vergangenen Jahren verbessert werden konnten, sind Remissionsqualität, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Therapie nach einer Rezidiv Therapie immer noch unbefriedigend und nehmen von Rezidiv zu Rezidiv deutlich ab. Dies erklärt sich durch eine zunehmende Chemotherapieresistenz. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL beträgt ab Diagnosestellung bisher nur ein bis zwei Jahre [104].

Liegt bei MCL-Patienten ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung vor, spielen für die Entscheidung einer nachfolgenden Therapie gemäß einer Studie von Witzens-Harig [105] Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Vortherapie, der MIPI, Patientenpräferenz, Remissionsdauer der Vortherapie und Remissionsqualität eine wichtige Rolle. Die Auswahl einer Therapie wird durch publizierte Daten zu Effektivität, Toxizität und Verabreichungsart sowie Leitlinienempfehlung und Zulassungsstatus bestimmt.

In der EU ist neben Ibrutinib nur Temsirolimus explizit zur Behandlung eines rezidivierten oder refraktären MCL zugelassen. Temsirolimus wurde basierend auf den Daten der Phase III-Studie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie [101] zur intravenösen Anwendung als Monotherapeutikum bei rezidivierten und/oder refraktären MCL-Patienten zugelassen. Temsirolimus zeigt gegenüber einer patientenindividuellen Therapie einen Vorteil im progressionsfreien Überleben aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben und war mit einer hohen Toxizität verbunden (Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 89 % der Patienten auf).

Zusammengefasst gibt es für rezidivierte/refraktäre MCL-Patienten, die nicht mehr für eine Stammzelltransplantation oder erneute Chemo-Immuntherapien in Frage kommen, derzeit unzureichend effektive und verträgliche Therapieoptionen [54, 63, 103]. Dies konstatiert auch der G-BA, indem eine Patienten-individuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib zur Behandlung des rezidivierten/refraktären MCL definiert wird.

Den Behandlungsbedarf für eine effektivere und besser verträgliche Therapie soll Ibrutinib als der erste auf dem Markt befindliche Vertreter von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren decken. Ibrutinib hat unter anderem eine Zulassung zur Therapie des rezidivierten oder refraktären MCL. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über eine höhere Effektivität und bessere Verträglichkeit gegenüber den sogenannten *Pathway*-Inhibitoren wie Temsirolimus.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Literatur zur Epidemiologie der MCL im Allgemeinen sowie für Deutschland im Speziellen steht nur in einem begrenzten Umfang zur Verfügung. Dies ist zunächst darauf zurückzuführen, dass es sich bei der MCL um eine seltene Erkrankung handelt. Gemäß der Anforderungen der EU für seltene Erkrankungen bedeutet dies, dass weniger als fünf von 10.000 Personen in der EU an MCL erkrankt sind [106].

Die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten. Durch das IQWiG wurde bereits eine Bewertung zur Feststellung der Inzidenz und Prävalenz als Orphan-Drug Dossier mit der Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141 durchgeführt [107]. Die sich hier anschließende Herleitung des Anteils der GKV-Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt die Anmerkungen des IQWiG.

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde im Juni 2013 und im Oktober 2015 eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (Abschnitt 3.2.6).

Die Suche ergab 28 Treffer, welche im Volltextscreening hinsichtlich der vorher definierten Einschlusskriterien weiter selektiert wurden.

Einschlusskriterien

- Publikationen, deren Volltexte relevante Informationen zur Prävalenz oder Inzidenz der Zielerkrankung beinhalten und in deutscher oder englischer Sprache zugänglich sind.
- Publikationen, in denen epidemiologische Angaben gemäß der Diagnosekriterien für MCL gemacht werden.
- Publikationen, aus denen eindeutig hervorgeht, auf welchen Studien und Zeiträumen die Angaben basieren.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage wurde Literatur unabhängig vom Länderkontext recherchiert. Bei der Interpretation und Ableitung der Zielpopulation wurden Ergebnisse aus nicht-europäischen Ländern mit Ergebnissen aus europäischen Ländern verglichen und auf Plausibilität geprüft. Identifizierte Reviews wurden auf relevante Referenzen überprüft und die dabei identifizierten Publikationen ergänzend im Volltext gesichtet, sofern sie nicht bereits direkt durch die Suche gefunden wurden.

Insgesamt wurden neun Referenzen für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz eingeschlossen.

Eine Übersicht aller ein- und ausgeschlossenen Referenzen findet sich in Abschnitt 3.2.6.

Zur Berechnung der Inzidenz und Prävalenz wurden im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche verschiedene europäische Studien identifiziert, die den Anteil der MCL-Patienten in der NHL-Population ermittelten (Tabelle 3-11).

In drei europäischen Studien, die im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert werden konnten, wurde der Anteil an MCL-Patienten unter den NHL-Erkrankten berichtet. Der Anteil an MCL-Patienten liegt demnach zwischen 3 und 6 % (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Studien zum Anteil des MCL an NHL Fällen

Referenz/Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Ergebnisse
Daten aus europäischen Ländern			
[4] Niederlande	bevölkerungsbezogenes Register, (1981 - 1989)	NHL	3,7 %
[12] Niederlande	Review (1989 - 2007)	NHL, (WHO Klassifikation, 4. Edition)	3 - 6 %
[30] (Angaben zu Nordeuropa)	Daten aus Fallkontrollstudien International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)	NHL	5,34 %
Spannweite für den Anteil des MCL an NHL			3 - 6 %
a: <i>Haematological Malignancy Research Network</i>			

Inzidenz

Zusätzlich zur Literaturrecherche wurde noch eine Handsuche im Internet durchgeführt. Bei dieser Suche konnten relevante epidemiologische Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) identifiziert werden. Die Herleitung der Inzidenz erfolgte als Anteils der jährlichen Neuerkrankungen für MCL basierend auf den Daten des RKI zur prognostizierten Anzahl der NHL Neuerkrankungen im Jahr 2014. Vom RKI wurden 17.300 Fälle prognostiziert (Männer: n = 9.400 und Frauen: n = 7.900) [108]. Unter Verwendung der in Tabelle 3-11 ermittelten Anteile für MCL-Patienten am NHL-Kollektiv kann die entsprechende Anzahl der MCL Neuerkrankten, wie in Tabelle 3-12 dargestellt, hergeleitet werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der MCL Neuerkrankten im Jahr 2014

	untere Grenze	obere Grenze
NHL Fälle insgesamt prognostiziert für 2014 (RKI)	17.300	
Anteil MCL an NHL in %	3 %	6 %
MCL-Fälle gesamt	519	1.038
Quelle: [12], [108]		

Damit beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für MCL 519 - 1.038 Fälle im Jahr 2014. Die Inzidenzrate entspricht dabei 0,64 - 1,28 je 100.000 Einwohner bezogen auf das Jahr 2014.

Die auf Basis der orientierenden Literaturrecherche identifizierten nationalen und internationalen Quellen zur Inzidenz bzw. zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen des MCL werden ebenfalls bei der Berechnung der Inzidenz im vorliegenden Dossier berücksichtigt (Tabelle 3-13).

Die Daten des deutschen Tumorzentrums in Regensburg [109] geben die Inzidenzrate mit 0,40 - 0,95 an. Alle weiteren identifizierten europäischen Quellen zeigen Inzidenzraten, die grundsätzlich innerhalb dieser Spannweite von 0,40 - 0,95 liegen (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Studien zur Inzidenz (Neuerkrankungen) des Mantelzell-Lymphoms

Referenz	Land	Patienten (n)	Ergebnisse (pro 100.000 Einwohner)
Daten aus Deutschland			
[109], Tumorzentrum Regensburg, 2014 ^a	Deutschland bevölkerungsbezogenes Klinisches Krebsregister (2002 - 2012)	Basis: Bevölkerung von 2 Millionen	0,40 - 0,95
Daten aus anderen europäischen Ländern			
[2], Dänemark	Dänemark bevölkerungsbezogen (1990 - 2000)	N=105	0,42 Männer: 0,7; Frauen: 0,2

Referenz	Land	Patienten (n)	Ergebnisse (pro 100.000 Einwohner)
[110], Italien	Italien HAEMACARE Registeranalyse (2000 - 2002)	N = 97.521 mit Lymphomen oder Leukämie	0,45 Männer: 0,6; Frauen: 0,27
HMRN ^b [40], UK	UK bevölkerungsbezogenes regionales Netzwerk (2004 - 2013)	Basis: 37.630 (hämatologische Neoplasien)	0,9 Männer: 1,2; Frauen: 0,6
Leux et al., 2014 [111], Frankreich	Frankreich (2002 - 2006) Register	N = 135	0,71 Männer: 1,1; Frauen: 0,26
Smith et al., 2015 [112], UK	UK bevölkerungsbezogen Haematological Malignancy Research Network (HMRN) (2004 - 2014)	N = 5.796 mit Lymphomen	0,65 Männer: 0,99; Frauen: 0,39
Spannweite der Inzidenz von MCL			0,40 - 0,95
a: eigene Berechnungen			
b: HMRN: <i>Haematological Malignancy Research Network</i> . HMRN umfasst eine Population von 3,6 Millionen und rund 2.000 neu anfallenden hämatologischen Krebserkrankungen pro Jahr. Es basiert auf den angegliederten <i>Cancer Networks of 'Yorkshire'</i> und <i>'Humber & Yorkshire Coast'</i>			

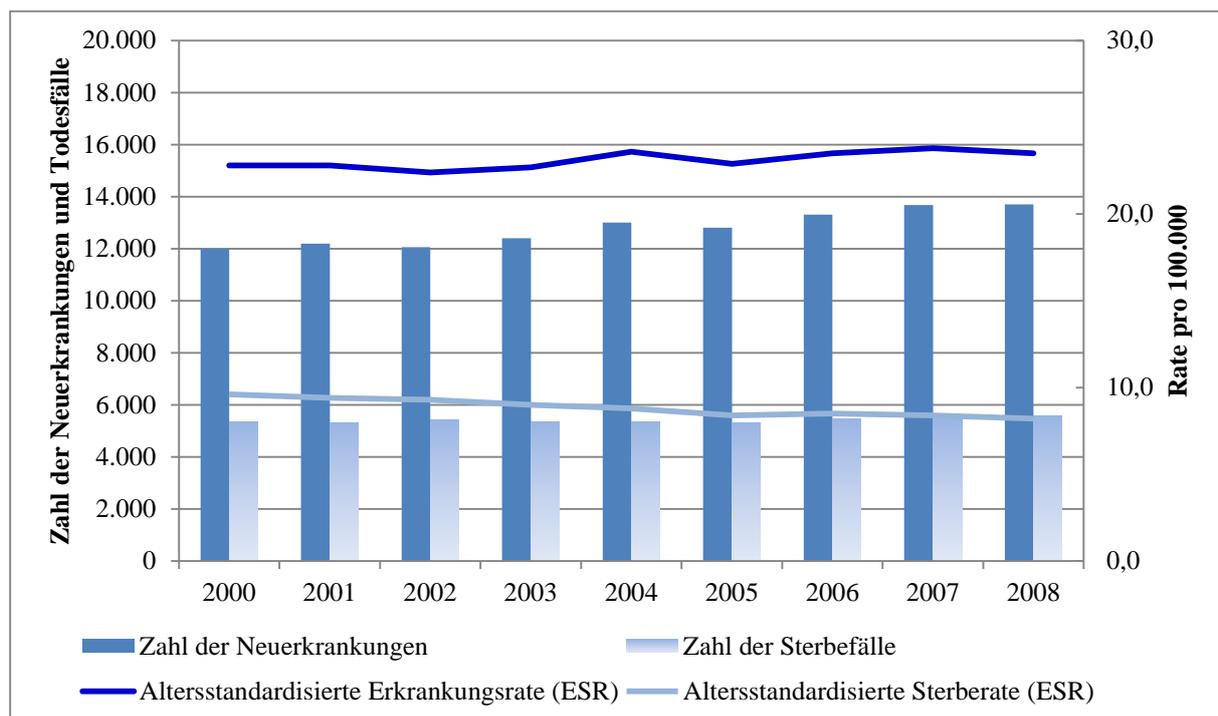
Zur Herleitung der Inzidenz für MCL in Deutschland können somit einerseits die Daten des RKI herangezogen werden und mittels der prognostizierten Angaben für das Jahr 2014 für MCL-Patienten hochgerechnet werden [108]. Andererseits werden die Erkenntnisse der im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Publikationen zur Inzidenz des MCL berücksichtigt. (Tabelle 3-13). Die Ergebnisse des bevölkerungsbezogenen klinischen Krebsregisters [109] zeigen für die Jahre 2002 - 2012 eine Inzidenz zwischen 0,40 - 0,95 und beim RKI eine Inzidenzrate 0,64 - 1,28 je 100.000 Einwohner für das Jahr 2014. Im weiteren Verlauf wird mit einer **gemittelten durchschnittlichen Inzidenzrate je 100.000 Einwohner von 0,82** $((0,40 + 0,64 + 0,95 + 1,28)/4)$ und der entsprechenden Spannweite aus den RKI-Daten und den Ergebnissen der Literaturrecherche (0,4 - 1,28) gerechnet.

Die Darstellung der Sterbefälle für NHL in Deutschland erfolgt auf der Basis eines Berichts des RKI [113] für die Jahre 2000 - 2008. Insgesamt versterben ebenso viele Männer wie Frauen an einem NHL und damit vermutlich ebenfalls in einem ähnlichen Verhältnis an MCL (Tabelle 3-14) [113].

Tabelle 3-14: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Non-Hodgkin-Lymphome in Deutschland [114]

Variable	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Neuerkrankungen (n)	12.000	12.200	12.060	12.400	13.010	12.810	13.310	13.680	13.700
Rate pro 100.000	22,8	22,8	22,4	22,7	23,6	22,9	23,5	23,8	23,5
Frauen (n)	6.080	6.050	5.920	6.090	6.340	6.180	6.220	6.430	6.430
Rate pro 100.000	9,7	9,5	9,4	9,6	10,0	9,6	9,7	9,9	9,8
Männer (n)	5.920	6.150	6.140	6.310	6.670	6.630	7.090	7.250	7.270
Rate pro 100.000	13,1	13,3	13,0	13,1	13,6	13,3	13,8	13,9	13,7
Sterbefälle (n)	5.348	5.325	5.421	5.363	5.355	5.316	5.466	5.474	5.584
Rate pro 100.000	9,6	9,4	9,3	9,0	8,8	8,4	8,5	8,4	8,2
Frauen (n)	2.698	2.643	2.713	2.679	2.697	2.597	2.734	2.598	2.658
Rate pro 100.000	3,8	3,7	3,7	3,6	3,5	3,3	3,4	3,2	3,1
Männer (n)	2.650	2.682	2.708	2.684	2.658	2.719	2.732	2.876	2.926
Rate pro 100.000	5,8	5,7	5,6	5,4	5,3	5,1	5,1	5,2	5,1

Quelle: [114] Rate pro 100.000 altersstandardisiert nach Europastandard



Quelle: [113]

Abbildung 3-4: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie Neuerkrankungs- und Sterberaten, Deutschland 2000 - 2008, Non-Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C82-C85)

Prävalenz

Die Herleitung der Prävalenz für das MCL in Deutschland erfolgt auf der Basis der Angabe zur Prävalenz aus dem Orphanet-Report, den RKI-Daten (RKI Krebs in Deutschland 2008/2009) sowie einer Krankenkassenanalyse aus dem deutschen Versorgungskontext [49, 108, 115, 116].

Im Report des Orphanet wird für Europa eine 1-Jahresprävalenzrate von 3,5 je 100.000 Einwohner berichtet [115].

Aus den Daten des RKI lässt sich die 5-Jahresprävalenz für das MCL ausgehend von den Berechnungen für das NHL ableiten. Insgesamt wird im Jahr 2010 die 5-Jahresprävalenz für das NHL mit 53.500 Patienten beziffert. Mit einem Anteil von 3 - 6 % (Tabelle 3-11) für das MCL ergibt sich somit die Anzahl der MCL-Erkrankten in Höhe von 1.605 – 3.210 Patienten (Tabelle 3-15). Die entsprechende Prävalenzrate beträgt demnach 1,98 - 3,96 je 100.000 Einwohner.

Tabelle 3-15: Anzahl der MCL Erkrankten im Jahr 2010 auf Basis der 5-Jahresprävalenz

	untere Grenze	obere Grenze
NHL Fälle insgesamt 2010 (RKI)	53.500	
Anteil MCL an NHL in %	3 %	6 %
MCL-Fälle gesamt	1.605	3.210
Quelle: [108]		

Da die Berechnung der Prävalenz über die RKI-Daten mittels einer 5-Jahresprävalenz erfolgt sowie eine europäische Quelle aus dem Report des Orphanet zugrunde liegt, ist von einer gewissen Unsicherheit in der Datenlage auszugehen. Deshalb werden zusätzlich die Ergebnisse einer Krankenkassendatenanalyse für die Herleitung der Prävalenz herangezogen. Eine Krankenkassendatenanalyse erlaubt grundsätzlich die Anzahl an Patienten zu ermitteln, die innerhalb eines Jahres mit der Diagnose MCL einen Arzt aufsuchen. Diese Anzahl muss aus mehreren Gründen nicht notwendigerweise mit einer 5-Jahresprävalenz identisch sein.

Das Ziel dieser Krankenkassendaten-Analyse (N = 1.771.225) war es Patienten zu identifizieren, die an einem Mantelzell-Lymphom (ICD-10 Code C83.1) oder an einer chronischen lymphatischen Leukämie (C91.1) erkrankt sind. Dazu wurden Abrechnungsdaten einer Versichertenstichprobe (N = 1.771.225) des Jahres 2012 verwendet. Dabei werden lediglich Personen betrachtet, die durchgehend, d. h. ganzjährig, bei der entsprechenden Kasse versichert waren. Um die relevanten Versicherten zu finden, wurden in den ambulanten und stationären Daten nach den entsprechenden Kodierungen (ICD-10) gesucht. Zusätzlich wurden die chemotherapeutischen Wirkstoffe, die zur Behandlung der MCL-Patienten verwendet werden, ebenso in der Häufigkeit ihres Auftretens beschrieben wie das eventuelle Vorliegen onkologischer Ko-Erkrankungen (ICD-10 Codes C00 - C79 sowie D37 - D48) [49].

In der Krankenkassenanalyse wurden insgesamt n = 78 Versicherte mit einer MCL-Diagnose festgestellt, bei denen unabhängig vom medizinischen Versorgungsbereich (d. h. ambulant oder stationär) mindestens einmal eine Diagnose C83.1 gestellt wurde. Die sich daraus ableitende 1-Jahresprävalenzrate beträgt 4,4 je 100.000 Einwohner und liegt somit deutlich über der 5-Jahresprävalenzangabe des RKI.

Insgesamt sind die ermittelten Prävalenzraten des RKI, des Orphanet und der Krankenkassenanalyse jeweils aus unterschiedlichen Gründen mit Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund werden die Prävalenzraten aller berichteten Quellen gemittelt und mit einer entsprechenden Spannweite angegeben.

Für das vorliegende Dossier berechnet sich die Prävalenz des MCL somit aus dem Report des Orphanet (3,5/100.000 Einwohner), den RKI-Daten (1,98 - 3,96/100.000 Einwohner) und der Krankenkassendaten-Analyse (4,4/100.000 Einwohner).

Die so ermittelte **Prävalenzrate für das MCL** liegt damit bei **3,46 (1,98 - 4,40)**.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten und Besonderheiten anderer Gruppen

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz für MCL steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Diese altersspezifischen Neuerkrankungsraten wurden aufgrund der Verteilung der Altersgruppen (für Patienten < 65 Jahre mit einem Anteil von 34,5 %, und für Patienten ≥ 65 Jahre mit einem Anteil von 65,5 %, Tabelle 3-7) geschätzt.

Insgesamt erkrankten durchschnittlich mehr Männer als Frauen an MCL. In den vergangenen Jahren konnte über beide Geschlechter hinweg eine steigende Tendenz an Neuerkrankungen beobachtet werden. Dies ist unter anderem auf die demografische Entwicklung mit einem zunehmendem Anteil der ≥ 65-Jährigen in der Bevölkerung und den sich stetig verbesserten diagnostischen Voraussetzungen zur Identifizierung der MCL zurückzuführen.

Anteil der MCL-Patienten

Die Anzahl der an MCL erkrankten Patienten im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung ist in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz/Jahr des MCL in Deutschland

	Prävalenz	Inzidenz
Gesamtbevölkerung in Deutschland in Mio. im Jahr 2014	81.292.400	81.292.400
pro. 100.000 Einwohner (Spanne)	3,46 (1,98 - 4,40)	0,82 (0,40 - 1,28)
Anzahl MCL-Patienten in der Gesamtbevölkerung	2.813 (1.610 - 3.577)	667 (325 - 1.041)
Bevölkerungszahlen: Quelle [117]		

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

Zur Darstellung der wesentlichen zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz des MCL in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde die Inzidenz mit altersspezifischen (< 65 und ≥ 65 Jahren), konstanten Inzidenzraten fortgeschrieben. Die Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen ist somit hauptsächlich auf die demografische Veränderung zurückzuführen. Andere Trenddaten für MCL sind nicht identifiziert worden. Die Daten, die aus dem bevölkerungsbezogenen, klinischen Krebsregister Regensburg für die Jahre 2002 - 2012 entnommen wurden, zeigten bisher einen konstanten Trend in der Neuerkrankungsrate [109].

Sollte sich das Ansprechen, das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der zur Verfügung stehenden Erstlinientherapien für MCL in den nächsten Jahren nicht weiter verbessern, so kann für die nächsten fünf Jahre damit gerechnet werden, dass es keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Inzidenz und demnach auch hinsichtlich der Zielpopulation geben wird.

Tabelle 3-17 zeigt die Entwicklung der Anzahl der Neuerkrankungen des MCL und die Prävalenz in Deutschland für die nächsten fünf Jahre. Basis für diese Berechnung ist die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes und eine Schätzungen von 3 % Steigerung für die Anzahl der MCL-Fälle, vor dem Hintergrund der erwarteten Implikationen durch den demografischen Wandel [118, 119].

Tabelle 3-17: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz des MCL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre

Jahr	Bevölkerungsstand	Inzidenz der MCL	Prävalenz der MCL		
		(Anzahl Neuerkrankungen) des MCL (Mittelwert)	(Mittelwert)	(Minimum)	(Maximum)
2014 ^a	81.292.400	667	2.813	1.610	3.577
2015 ^b	81.345.000	687	2.899	1.659	3.687
2016 ^b	81.579.000	710	2.995	1.714	3.808
2017 ^b	81.757.000	733	3.091	1.769	3.931
2018 ^b	81.879.000	756	3.189	1.825	4.055
2019 ^b	81.945.000	779	3.287	1.881	4.180
2020 ^b	81.953.000	802	3.386	1.938	4.306

a: Quelle [117]
b: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes. In obiger Berechnung die Annahme einer starken Zuwanderung unterstellt. Quelle: [119].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ibrutinib	2.213 (1.318 - 2.640)	1.924 (1.146 - 2.296)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Ableitung der Zielpopulation erfolgt auf Basis folgender Kriterien:

- **MCL-Patienten** – Wie hoch ist die Anzahl direkt und indirekt und über den Anteil der Patienten mit MCL an der Gesamtpopulation der NHL?
- **Vorbehandelte MCL-Patienten** – Wie hoch ist der Anteil an Patienten mit mindestens einer vorangegangenen MCL Behandlung?
- **Vorbehandelte MCL-Patienten in der GKV** Wie viele Patienten sind in einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert?

Da Daten zu den geschilderten Kriterien in Deutschland bisher in dieser Form nicht auf nationaler Ebene in einem klinischen Krebsregister erhoben wurden, musste die Bestimmung bzw. die Abschätzung der Zielpopulation aus anderen vorhandenen Daten und Studien, wie oben bereits ausgeführt, abgeleitet werden. Somit werden in der nachfolgenden Beschreibung der epidemiologischen Datenlage für die Zielpopulation verschiedene Quellen verwendet.

Die Anzahl der Patienten mit MCL wurde dabei über die Daten des RKI, des Reports von Orphanet, einer Krankenkassendatenanalyse und der zugrundeliegenden orientierende Literaturrecherche ermittelt (Abschnitt 3.2.3).

Für die Herleitung der GKV-Zielpopulation, also die Anzahl vorbehandelter MCL-Patienten, ist die Evidenzgrundlage unbefriedigend. Grundsätzlich gilt ein Patient nach Abschluss der ersten Therapielinie als „vorbehandelt“. Da in der Regel das Therapieregime für MCL eine ca. 6-monatige Behandlungsphase bedingt, gelten alle Patienten nach dieser initialen Therapie als vorbehandelte Patienten.

Diesem Ansatz folgend werden die inzidenten Patienten in der Regel innerhalb eines Jahres mit einer ca. 6-monatigen Primärtherapie behandelt und anschließend nachbeobachtet. In einigen wenigen Fällen (10 - 15 %) wird unter Umständen auch ein „*watch & wait*“ Ansatz verfolgt [120]. Nach erfolgter Behandlung wird im Fall eines Rezidivs oder wenn sie auf die Therapie nicht ansprechen (refraktär) die nächste Behandlungsphase eingeleitet. Vor diesem Hintergrund sind die inzidenten Patienten bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation von den prävalenten Patienten zu subtrahieren. Jedoch zeigen Lenz et al. in ihrer Studie, dass ca. 10 % dieser primärtherapeutisch behandelten Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres ein Rezidiv bzw. eine Folgetherapie erhalten [14]. Aus diesem Grund werden in der zugrundeliegenden Berechnung lediglich 90 % der inzidenten Fälle von den prävalenten Fällen abgezogen.

Der GKV-Spitzenverband beziffert den Anteil der GKV-Patienten für das Jahr 2015 mit 70,7 Mio. Versicherter [121, 122]. Tabelle 3-19 veranschaulicht die Herleitung der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation

Population	Bevölkerungsanteile	Berechnung
Gesamtbevölkerung in Deutschland in Mio. im Jahr 2016	81.292.400	[117]
Anzahl MCL-Patienten in der Gesamtbevölkerung	2.813 (1.610 - 3.577)	Prävalenz je 100.000 Einwohner 3,46 (1,98 - 4,40)
Anteil GKV-Versicherte an der Gesamtbevölkerung	86,97 %	N=70,7 Mio. Versicherte [121, 122]
Anzahl MCL-Patienten in der GKV-Population	2.446 (1.400 - 3.111)	2.813 x 86,97 % = 2.446 1.610 x 86,97 % = 1.400 3.577 x 86,97 % = 3.111
Anzahl der MCL-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit), refraktär/rezidivierend	2.213 (1.318 - 2.640)	Anzahl MCL-Patienten in der Gesamtbevölkerung - 90% der inzidenten Fälle (Tabelle 3-14) 2.813 - 90 % x 667 = 2.213 1.610 - 90 % x 325 = 1.318 3.577 - 90 % x 1.041 = 2.640
Anzahl der GKV-Patienten mit MCL in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit), refraktär/rezidivierend	1.924 (1.146 - 2.296)	Anzahl MCL-Patienten in der GKV-Population – 90% der inzidenten Fälle in der GKV (Quelle): Tabelle 3-14 2.446 - (90 % x (667 x 86,97 %)) = 1.924 1.400 - (90 % x (325 x 86,97 %)) = 1.146 3.111 - (90 % x (1.041 x 86,97 %)) = 2.296

Anzahl der GKV-Patienten mit MCL in der Zielpopulation beträgt somit 1.924 (1.146 - 2.296) je 100.000 Einwohner.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	beträchtlich	1.924 (1.16 - 2.296)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da alle Patienten in der Zielpopulation gleichermaßen von einer Behandlung mit Ibrutinib profitieren, entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation und Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

In einer orientierenden Literaturrecherche im Internet wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der gemäß Zulassung in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Zur Identifizierung relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde im Juni 2013 und im Oktober 2015 eine orientierende Literaturrecherche mit speziellen Schlagwörtern durchgeführt (Tabelle 3-21).

- Suche nach Publikationen zur Epidemiologie der MCL in Deutschland
- Suche nach Publikationen zur Epidemiologie der MCL ohne Einschränkung auf Daten für Deutschland

Die Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Einschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Alle Abstracts, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die Abstracts wurden gesichtet und die relevanten Artikel im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des MCL in Deutschland gesichtet. Studien aus nicht-europäischen Ländern wurden grundsätzlich ausgeschlossen, auch wenn in der orientierenden Literatursuche zunächst ebenfalls Studien aus den USA mit aufgenommen wurden. Jedoch erschien die Anzahl der Treffer für Deutschland und den europäischen Raum ausreichend, um entsprechende Aussagen ableiten zu können. Aus diesem Grund wurden Studien mit ausschließlich Daten aus den USA von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die Suche ergab n = 28 Treffer, von denen im Rahmen des Volltextscreenings n = 19 ausgeschlossen wurden (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Einschluss/Ausschluss der Quellen zur Inzidenz und Prävalenz des MCL

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Eingeschlossene Publikationen			
<u>Tomeczkowski et al. 2015</u> [49]	Deutschland	--	Daten zur Prävalenz
<u>Anderson et al., 2002</u>	Dänemark (1990 - 2000)	--	Daten zur Inzidenz
<u>Sant et al., 2010</u>	Italien/Europa 2000 - 2002	--	Daten zur Inzidenz
<u>HMRN UK 2004-2012, 2013</u>	UK		Daten zur Inzidenz und zur Prävalenz!
<u>Leux et al., 2014</u>	Frankreich (2002 - 2006) Register	--	Daten zur Inzidenz
<u>Smith et al., 2015</u>	UK 2004 - 2014	--	Daten zur Inzidenz und zur Prävalenz.
<u>Velders et al., 1996</u>	Niederlande bevölkerungsbezogenes Register, (1981 - 1989)	--	Daten zur Ableitung des Anteils von MCL an NHL (3,7 %)
<u>Van de Schans et al., 2010</u>	Niederlande 1989 - 2007	--	Daten zur Prävalenz. Daten zur Ableitung des Anteils von MCL an NHL 3 - 6 % Analyse von Registerdaten

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
<u>Morton et al., 2014</u>	USA, aber Angaben für Nordeuropa	--	Daten aus case-Control Studien International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) NHL: n = 17.471 MCL: n = 557 Anteile für Nord Europa NHL 31,6 % und MCL 47,4 % Errechnet sich ein Anteil MCL an NHL = 5,34 %
Ausgeschlossene Referenzen			
<u>Anderson et al., 1998</u>	Dänemark	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für MCL	--
<u>Leitch et al., 2003</u>	Kanada	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für MCL	--
<u>Galazka et al., 2007</u>	Polen 2004 - 2006	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für MCL	--
<u>Mitterlechner et al., 2006</u>	Österreich 1991 - 2000	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für MCL	--
<u>Smith et al., 2010</u>	UK, 2004 - 2008 basiert auf HMRN Daten	Originaldaten aus HMRN bereits eingeschlossen	--
<u>Smedby & Hjelmgrim, 2011</u>	Schweden	Keine Originaldaten. Die genannten Zahlen sind aus Originaldaten schon berücksichtigt (Sant et al. 2010)	--
<u>Howell et al., 2012</u>	Kanada	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>Shah et al., 2012</u>	USA	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>Vignon et al., 2013</u>	Frankreich	Angegebener Anteil des MCL an NHL (3 - 10 %) – keine Originaldaten (Sant et al., 2010 bereits berücksichtigt, Zhou et al. 2008 und Morton et al. 2006 ausgeschlossen)	--
<u>Sader-Ghorra et al., 2014</u>	Libanon	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
<u>Boudjerra et al., 2015</u>	Algerien	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>Lymphoma Research Foundation, 2011</u>	USA	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>Leukemia & Lymphoma Society, 2014/2015</u>	USA	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>Cancer Research in the UK, 2013</u>	UK	Nur allgemeine Daten MCL: 5 % aller NHL Fälle	--
<u>SEER 18 (1973 – 2010), 2013</u>	USA	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>de Leeuwen et al., 2014</u>	Australien	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	--
<u>Morton et al., 2006</u>	USA	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	Daten aus USA, basierend auf SEER. Gesamt (M + F) 0,51 Männer: 0,84; Frauen: 0,34 pro 100.000
<u>Zhou et al., 2008</u>	USA 1992 - 2004	Nicht europäische Daten zur Inzidenz	Daten aus USA, SEER Daten
<u>Issa et al., 2015</u>	Niederlande (1989 - 2010) Nationales Krebsregister	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für MCL	Daten zur Inzidenz nur getrennt für Männer und Frauen angegeben

Zusätzlich erfolgte eine Anfrage beim Tumorzentrum Regensburg, um speziell für den deutschen Versorgungskontext eine Angabe zur Inzidenz zu erhalten [109]. Für die Jahre 2002 - 2012 wurden die Anzahl der inzidenten MCL-Fälle ermittelt und der Einwohnerzahl von Niederbayern und der Oberpfalz (ca. 2 Millionen) gegenübergestellt, um so die Inzidenzrate bezogen auf 100.000 Einwohner zu ermitteln. Die Inzidenzrate lag zwischen 0,4 - 0,95 je 100.000 Einwohner.

Methodisches Vorgehen

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des Mantelzell-Lymphoms (MCL) in Deutschland wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur über die Datenbank Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), als auch graue Literatur aus den Datenbanken der Krebsregister und veröffentlichten Berichten sowie aktuelle Leitlinien in Deutschland zur Behandlung des MCL durchsucht. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des MCL bewertet.

Tabelle 3-22: Übersicht Literaturrecherche

Datum Literaturrecherche	Juni 2013, und Wiederholung Oktober 2015
Datenbanken	Medline http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Einschlusskriterien	Deutsche und englische Literatur, genaue Angaben der Methoden, des Patientenkollektivs, Zeiträume der Erhebung/Studie, angegebene Definitionen der untersuchten Variablen Genaue Diagnosekriterien für MCL wurden nicht berücksichtigt.
Ausschlusskriterien	Studien aus nicht-europäischen Ländern
Schlagwörter (keywords)- Epidemiologie	Lymphome, Non-Hodgkin, Mantelzell, B-Zell-Lymphome, Hämatologie, Inzidenz, Prävalenz (lymphoma, non-hodgkin`s lymphoma, mantle cell lymphoma, B-cell lymphoma, incidence, prevalence)
Schlagwörter (keywords)	Lymphome, non-Hodgkin, Mantelzell, Inzidenz, Prävalenz, komplettes oder partielles Ansprechen (Complete or Partial Response), progressions-freies Überleben (progression-free Survival)
Suchergebnisse – Epidemiologie (i) (B-cell lymphoma AND mantle cell lymphoma AND incidence) (ii) (B-cell lymphoma AND prevalence AND subtypes)	1995 - 2015, n = 314 (keine weiteren Beschränkungen) 1995 - 2005, n = 635 (keine weiteren Beschränkungen)

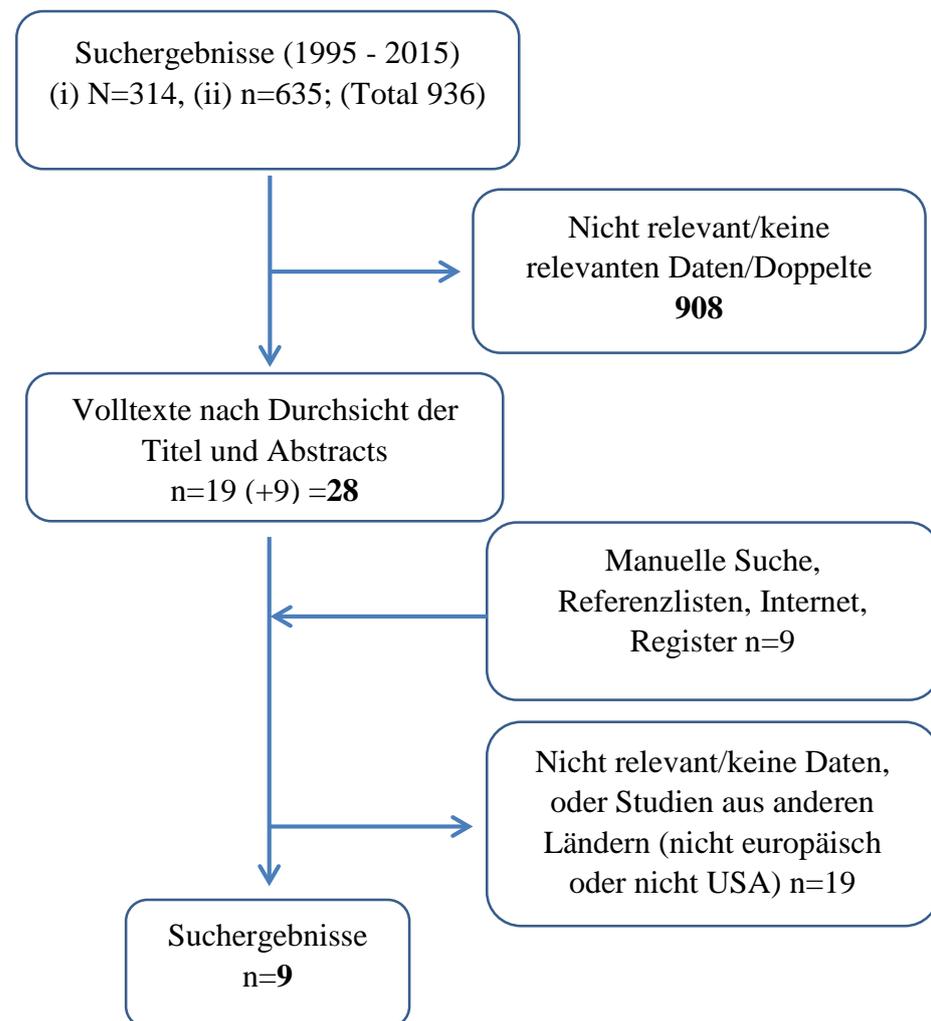


Abbildung 3-5: Flussdiagramm Literaturrecherche – Epidemiologie (Inzidenz/Prävalenz)

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

Schlüsselwörter/Schlagwörter:

- Inzidenz, Prävalenz, Überleben, Progressionsfreies Überleben, komplettes Ansprechen (*Complete Response*), partielles Ansprechen (*Partial Response*), Gesamtüberleben (*Overall Survival*), refraktär (Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie), Lymphome, Non-Hodgkin, Mantelzell.

Schlüsselfragen:

- **Inzidenz** – Wie viele Patienten erkranken jährlich neu an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und wie hoch ist der Anteil dieser Patienten mit einem MCL? Wie viele Patienten erkranken jährlich neu an einem MCL (Inzidenz des MCL)?

Die Inzidenz/Neuerkrankungsrate kann aus bevölkerungsbezogenen Studien, die die Inzidenzrate für MCL untersucht haben, bestimmt werden.

Da die Häufigkeit des MCL in der Literatur auch als Anteil aller Non-Hodgkin-Lymphomen angegeben wird, kann zusätzlich die Schätzung der jährlichen Neuerkrankungen des MCL auf Basis solcher Raten vorgenommen werden.

- **Sterbefälle/Überleben/Prävalenz** – Wie viele Patienten sterben jährlich an einem Non-Hodgkin-Lymphom und wie hoch ist der Anteil dieser Patienten mit MCL? Wie hoch ist die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit MCL?

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurden die Angaben des GKV-Spitzenverbandes herangezogen [121].

Für die Identifikation von weiteren Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des Robert Koch-Institutes [108] sowie GLOBOCAN (2012) [123] konsultiert und das Internet nach weiteren Quellen durchsucht.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Auf Basis der Selektionsergebnisse, der wie oben beschrieben durchgeführten Literaturrecherche, wurden folgende weitere Analyseschritte vorgenommen.

1. Suche nach Neuerkrankungsraten aus der Literatur sowie Daten aus epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland für MCL.
2. Suche nach der Anzahl der Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten von NHL (ICD-10 C82 - 85) und MCL (ICD-10 C83.1).
3. Suche in der Literatur und anderen Quellen nach Anteilen des MCL an NHL.
4. Bestimmung der jährlichen Neuerkrankungen an MCL (auf Basis von 1. - 3.).

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für die Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurden Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

Da alle Patienten in der Zielpopulation gleichermaßen von einer Behandlung mit Ibrutinib profitieren, entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

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. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L., Pileri S., Stein H. & Jaffe E. S. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117(19): 5019-5032.
2. Andersen N. S., Jensen M. K., de Nully Brown P. & Geisler C. H. 2002. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *European journal of cancer* 38(3): 401-408.
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. 1997. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89(11): 3909-3918.
4. Velders G. A., Kluin-Nelemans J. C., De Boer C. J., Hermans J., Noordijk E. M., Schuurung E., Kramer M. H., Van Deijk W. A., Rahder J. B., Kluin P. M. & Van Krieken J. H. 1996. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 14(4): 1269-1274.
5. Dreyling M., Hiddemann W. & European M. C. L. Network. 2009. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*: 542-551.
6. Argatoff L. H., Connors J. M., Klasa R. J., Horsman D. E. & Gascoyne R. D. 1997. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 89(6): 2067-2078.
7. Herrmann A., Hoster E., Zwingers T., Brittinger G., Engelhard M., Meusers P., Reiser M., Forstpointner R., Metzner B., Peter N., Wormann B., Trumper L., Pfreundschuh M., Einsele H., Hiddemann W., Unterhalt M. & Dreyling M. 2009. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(4): 511-518.
8. Chandran R., Gardiner S. K., Simon M. & Spurgeon S. E. 2012. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. *Leukemia & lymphoma* 53(8): 1488-1493.
9. Hoster E., Dreyling M., Klapper W., Gisselbrecht C., van Hoof A., Kluin-Nelemans H. C., Pfreundschuh M., Reiser M., Metzner B., Einsele H., Peter N., Jung W., Wormann B., Ludwig W. D., Duhrsen U., Eimermacher H., Wandt H., Hasford J., Hiddemann W., Unterhalt M., German Low Grade Lymphoma Study Group & European Mantle Cell Lymphoma Network. 2008. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111(2): 558-565.

10. Leitch H. A., Gascoyne R. D., Chhanabhai M., Voss N. J., Klasa R. & Connors J. M. 2003. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 14(10): 1555-1561.
11. Sarkozy C., Terre C., Jardin F., Radford I., Roche-Lestienne C., Penther D., Bastard C., Rigaudeau S., Pilorge S., Morschhauser F., Bouscary D., Delarue R., Farhat H., Rousselot P., Hermine O., Tilly H., Chevret S. & Castaigne S. 2014. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index. *Genes, chromosomes & cancer* 53(1): 106-116.
12. van de Schans S. 2010. Progress against non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands: Incidence, patterns of care and prognosis since 1989 - Studies with cancer registry data, Ridderprint, Ridderkerk, the Netherlands.
13. Nickenig C., Dreyling M., Hoster E., Pfreundschuh M., Trumper L., Reiser M., Wandt H., Lengfelder E., Unterhalt M., Hiddemann W. & German Low-Grade Lymphoma Study Group. 2006. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer* 107(5): 1014-1022.
14. Lenz G., Dreyling M., Hoster E., Wormann B., Duhrsen U., Metzner B., Eimermacher H., Neubauer A., Wandt H., Steinhauer H., Martin S., Heidemann E., Aldaoud A., Parwaresch R., Hasford J., Unterhalt M. & Hiddemann W. 2005. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(9): 1984-1992.
15. Dreyling M., Lenz G., Hoster E., Van Hoof A., Gisselbrecht C., Schmits R., Metzner B., Truemper L., Reiser M., Steinhauer H., Boiron J. M., Boogaerts M. A., Aldaoud A., Silingardi V., Kluin-Nelemans H. C., Hasford J., Parwaresch R., Unterhalt M. & Hiddemann W. 2005. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 105(7): 2677-2684.
16. Rüdiger T. & Müller-Hermelink H. K. 2002. Die WHO-Klassifikation maligner Lymphome. *Radiologe* 42(12): 936-942.
17. Jares P. & Campo E. 2008. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *British journal of haematology* 142(2): 149-165.

18. Jares P., Colomer D. & Campo E. 2007. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nature reviews. Cancer* 7(10): 750-762.
19. Salaverria I., Zettl A., Bea S., Moreno V., Valls J., Hartmann E., Ott G., Wright G., Lopez-Guillermo A., Chan W. C., Weisenburger D. D., Gascoyne R. D., Grogan T. M., Delabie J., Jaffe E. S., Montserrat E., Muller-Hermelink H. K., Staudt L. M., Rosenwald A. & Campo E. 2007. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(10): 1216-1222.
20. Jares P., Colomer D. & Campo E. 2012. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *The Journal of clinical investigation* 122(10): 3416-3423.
21. Fernberg P., Edgren G., Adami J., Ingvar A., Bellocco R., Tufveson G., Hoglund P., Kinch A., Simard J. F., Baecklund E., Lindelof B., Pawitan Y. & Smedby K. E. 2011. Time trends in risk and risk determinants of non-Hodgkin lymphoma in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11(11): 2472-2482.
22. Engels E. A., Cho E. R. & Jee S. H. 2010. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *The lancet oncology* 11(9): 827-834.
23. Ferreri A. J., Dolcetti R., Magnino S., Doglioni C. & Ponzoni M. 2009. Chlamydial infection: the link with ocular adnexal lymphomas. *Nature reviews. Clinical oncology* 6(11): 658-669.
24. Munksgaard L., Obitz E. R., Goodlad J. R., Davidson M. M., Ho-Yen D. O., Hamilton-Dutoit S. & Hjalgrim H. 2004. Demonstration of *B. burgdorferi*-DNA in two cases of nodal lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 45(8): 1721-1723.
25. Schöllkopf C., Melbye M., Munksgaard L., Smedby K. E., Rostgaard K., Glimelius B., Chang E. T., Roos G., Hansen M., Adami H. O. & Hjalgrim H. 2008. *Borrelia* infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 111(12): 5524-5529.
26. Aberer E., Fingerle V., Wutte N., Fink-Puches R. & Cerroni L. 2011. Within European margins. *Lancet* 377(9760): 178.
27. Smedby K. E., Askling J., Mariette X. & Baecklund E. 2008. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas--an update. *Journal of internal medicine* 264(6): 514-527.
28. Smedby K. E., Hjalgrim H., Askling J., Chang E. T., Gregersen H., Porwit-MacDonald A., Sundstrom C., Akerman M., Melbye M., Glimelius B. & Adami H. O. 2006. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *Journal of the National Cancer Institute* 98(1): 51-60.

29. Smedby K.E., Vajdic C. M., Falster M., Engels E. A., Martinez-Maza O., Turner J., Hjalgrim H., Vineis P., Seniori Costantini A., Bracci P. M., Holly E. A., Willett E., Spinelli J. J., La Vecchia C., Zheng T., Becker N., De Sanjose S., Chiu B. C., Dal Maso L., Cocco P., Maynadie M., Foretova L., Staines A., Brennan P., Davis S., Severson R., Cerhan J. R., Breen E. C., Birmann B., Grulich A. E. & Cozen W. 2008. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 111(8): 4029-4038.
30. Morton L. M., Hartge P., Holford T. R., Holly E. A., Chiu B. C., Vineis P., Stagnaro E., Willett E. V., Franceschi S., La Vecchia C., Hughes A. M., Cozen W., Davis S., Severson R. K., Bernstein L., Mayne S. T., Dee F. R., Cerhan J. R. & Zheng T. 2005. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14(4): 925-933.
31. Morton L. M., Zheng T., Holford T. R., Holly E. A., Chiu B. C., Costantini A. S., Stagnaro E., Willett E. V., Dal Maso L., Serraino D., Chang E. T., Cozen W., Davis S., Severson R. K., Bernstein L., Mayne S. T., Dee F. R., Cerhan J. R., Hartge P. & InterLymph Consortium. 2005. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *The lancet oncology* 6(7): 469-476.
32. Willett E. V., Morton L. M., Hartge P., Becker N., Bernstein L., Boffetta P., Bracci P., Cerhan J., Chiu B. C., Cocco P., Dal Maso L., Davis S., De Sanjose S., Smedby K. E., Ennas M. G., Foretova L., Holly E. A., La Vecchia C., Matsuo K., Maynadie M., Melbye M., Negri E., Nieters A., Severson R., Slager S. L., Spinelli J. J., Staines A., Talamini R., Vornanen M., Weisenburger D. D., Roman E. & Interlymph Consortium. 2008. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 122(9): 2062-2070.
33. Fernberg P., Chang E. T., Duvefelt K., Hjalgrim H., Eloranta S., Sorensen K. M., Porwit A., Humphreys K., Melbye M. & Ekstrom Smedby K. 2010. Genetic variation in chromosomal translocation breakpoint and immune function genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer causes & control : CCC* 21(5): 759-769.
34. Wang S. S., Slager S. L., Brennan P., Holly E. A., De Sanjose S., Bernstein L., Boffetta P., Cerhan J. R., Maynadie M., Spinelli J. J., Chiu B. C., Cocco P. L., Mensah F., Zhang Y., Nieters A., Dal Maso L., Bracci P. M., Costantini A. S., Vineis P., Severson R. K., Roman E., Cozen W., Weisenburger D., Davis S., Franceschi S., La Vecchia C., Foretova L., Becker N., Staines A., Vornanen M., Zheng T. & Hartge P. 2007. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 109(8): 3479-3488.

35. Romaguera J. E., Medeiros L. J., Hagemester F. B., Fayad L. E., Rodriguez M. A., Pro B., Younes A., McLaughlin P., Goy A., Sarris A. H., Dang N. H., Samaniego F., Brown H. M., Gagneja H. K. & Cabanillas F. 2003. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 97(3): 586-591.
36. Salar A., Juanpere N., Bellosillo B., Domingo-Domenech E., Espinet B., Seoane A., Romagosa V., Gonzalez-Barca E., Panades A., Pedro C., Nieto M., Abella E., Sole F., Ariza A., Fernandez-Sevilla A., Besses C. & Serrano S. 2006. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *The American journal of surgical pathology* 30(10): 1274-1280.
37. Ferrer A., Bosch F., Villamor N., Rozman M., Graus F., Gutierrez G., Mercadal S., Campo E., Rozman C., Lopez-Guillermo A. & Montserrat E. 2008. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19(1): 135-141.
38. Heining-Mikesch K. & Finke J. 2006. Mantelzell-Lymphom (MCL). *Das Rote Buch*. Berger, D.P., Engelhardt, R. & Mertelsmann, R.
39. Abrahamsson A., Albertsson-Lindblad A., Brown P. N., Baumgartner-Wennerholm S., Pedersen L. M., D'Amore F., Nilsson-Ehle H., Jensen P., Pedersen M., Geisler C. H. & Jerkeman M. 2014. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 124(8): 1288-1295.
40. HMRN: Haematological Malignancy Research Network 2012. Incidence of haematological malignancies. Zugriff 21.12.2015. <https://www.hmrn.org/statistics/incidence>
41. Zhou Y., Wang H., Fang W., Romaguer J. E., Zhang Y., Delasalle K. B., Kwak L., Yi Q., Du X. L. & Wang M. 2008. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 113(4): 791-798.
42. Vose J. M. 2012. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American journal of hematology* 87(6): 604-609.
43. Bertoni F. & Ponzoni M. 2007. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *The international journal of biochemistry & cell biology* 39(10): 1747-1753.
44. Cogliatti S. B., Bertoni F., Zimmermann D. R., Henz S., Diss T. C., Ghielmini M. & Schmid U. 2005. IgV H mutations in blastoid mantle cell lymphoma characterize a subgroup with a tendency to more favourable clinical outcome. *The Journal of pathology* 206(3): 320-327.

45. Rosenwald A., Wright G., Wiestner A., Chan W. C., Connors J. M., Campo E., Gascoyne R. D., Grogan T. M., Muller-Hermelink H. K., Smeland E. B., Chiorazzi M., Giltane J. M., Hurt E. M., Zhao H., Averett L., Henrickson S., Yang L., Powell J., Wilson W. H., Jaffe E. S., Simon R., Klausner R. D., Montserrat E., Bosch F., Greiner T. C., Weisenburger D. D., Sanger W. G., Dave B. J., Lynch J. C., Vose J., Armitage J. O., Fisher R. I., Miller T. P., LeBlanc M., Ott G., Kvaloy S., Holte H., Delabie J. & Staudt L. M. 2003. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer cell* 3(2): 185-197.
46. Fernandez V., Salameró O., Espinet B., Sole F., Royo C., Navarro A., Camacho F., Bea S., Hartmann E., Amador V., Hernandez L., Agostinelli C., Sargent R. L., Rozman M., Aymerich M., Colomer D., Villamor N., Swerdlow S. H., Pileri S. A., Bosch F., Piris M. A., Montserrat E., Ott G., Rosenwald A., Lopez-Guillermo A., Jares P., Serrano S. & Campo E. 2010. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer research* 70(4): 1408-1418.
47. Geisler C. H., Kolstad A., Laurell A., Røtøy R., Jerkeman M., Eriksson M., Nordström M., Kimby E., Boesen A. M., Nilsson-Ehle H., Kuitinen O., Lauritzsen G. F., Ralfkiaer E., Ehinger M., Sundström C., Delabie J., Karjalainen-Lindsberg M. L., Brown P., Elonen E. & Nordic Lymphoma Group. 2010. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 115(8): 1530-1533.
48. Shah B. D., Martin P. & Sotomayor E. M. 2012. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 19(3): 227-235.
49. Tomeczkowski J., Leisten M.-K., Metin H., Fleischmann J. & Tapprich C. 2015. PREVALENCE AND TREATMENT OF MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) IN GERMANY: AN ANALYSIS OF SICKNESS FUNDS. Zugriff 05.01.2016. [http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2015/20th/102903/jrg.tomeczkowski.prevalence.and.treatment.of.mantle.cell.lymphoma.\(mcl\).in.html?f=p3m3](http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2015/20th/102903/jrg.tomeczkowski.prevalence.and.treatment.of.mantle.cell.lymphoma.(mcl).in.html?f=p3m3)
50. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2013. Hospital Discharge Statistics, Germany 2000 - 2012 (Tiefengegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten). Zugriff 21.12.2015. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefengegliederteDiagnosedaten5231301127015.html>
51. Bosch F., Lopez-Guillermo A., Campo E., Ribera J. M., Conde E., Piris M. A., Vallespi T., Woessner S. & Montserrat E. 1998. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 82(3): 567-575.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010 Temsirolimus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (terminated appraisal). Zugriff 21.12.2015. www.nice.org.uk/ta207

53. Alberta Health Services 2012 Lymphoma (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002; Version 8). Zugriff 21.12.2015. <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>
54. Caballero D., Campo E., Lopez-Guillermo A., Martin A., Arranz-Saez R., Gine E., Lopez A., Gonzalez-Barca E., Canales M. A., Gonzalez-Diaz M. & Orfao A. 2013. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *Annals of hematology* 92(9): 1151-1179.
55. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A., Arcaini L., Campo E., Hermine O., Kluin-Nelemans J. C., Ladetto M., Le Gouill S., Iannitto E., Pileri S., Rodriguez J., Schmitz N., Wotherspoon A., Zinzani P. & Zucca E. 2013. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24(4): 857-877.
56. Kouroukis C.T., Rumble, R.B., Kuruvilla, J., Crump, M., Herst, J., Hamm, C. 2012 Stem Cell Transplantation in Lymphoma. . Zugriff 21.12.2015. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=258893>
57. McKay P., Leach M., Jackson R., Cook G., Rule S. & British Committee for Standards in Haematology. 2012. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *British journal of haematology* 159(4): 405-426.
58. Williams M. E. & Densmore J. J. 2005. Biology and therapy of mantle cell lymphoma. *Current opinion in oncology* 17(5): 425-431.
59. Williams M. E., Dreyling M., Winter J., Muneer S. & Leonard J. P. 2010. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 10(5): 336-346.
60. Goy A. & Feldman T. 2007. Expanding therapeutic options in mantle cell lymphoma. *Clinical lymphoma & myeloma* 7 Suppl 5: S184-191.
61. Martin P., Coleman M. & Leonard J. P. 2009. Progress in mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(4): 481-483.
62. Zelenetz A. D., Wierda W. G., Abramson J. S., Advani R. H., Andreadis C. B., Bartlett N., Bellam N., Byrd J. C., Czuczman M. S., Fayad L., Glenn M. J., Gockerman J. P., Gordon L. I., Harris N. L., Hoppe R. T., Horwitz S. M., Kelsey C. R., Kim Y. H., Krivacic S., LaCasce A. S., Nademanee A., Porcu P., Press O., Pro B., Reddy N., Sokol L., Swinnen L., Tsien C., Vose J. M., Yahalom J., Zafar N., Naganuma M. & Dwyer M. A. 2012. Non-Hodgkin's Lymphomas, version 3.2012. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 10(12): 1487-1498.

63. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2012. Leitlinie - Mantelzell-Lymphom. Zugriff 21.12.2015. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
64. Griffiths R., Mikhael J., Gleeson M., Danese M. & Dreyling M. 2011. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 118(18): 4808-4816.
65. Schulz H., Bohlius J. F., Trelle S., Skoetz N., Reiser M., Kober T., Schwarzer G., Herold M., Dreyling M., Hallek M. & Engert A. 2007. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 99(9): 706-714.
66. Kluin-Nelemans H. C., Hoster E., Hermine O., Walewski J., Trneny M., Geisler C. H., Stilgenbauer S., Thieblemont C., Vehling-Kaiser U., Doorduijn J. K., Coiffier B., Forstpointner R., Tilly H., Kanz L., Feugier P., Szymczyk M., Hallek M., Kremers S., Lepeu G., Sanhes L., Zijlstra J. M., Bouabdallah R., Lugtenburg P. J., Macro M., Pfreundschuh M., Prochazka V., Di Raimondo F., Ribrag V., Uppenkamp M., Andre M., Klapper W., Hiddemann W., Unterhalt M. & Dreyling M. H. 2012. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 367(6): 520-531.
67. Hermine O., Hoster E. & Walewski J. 2012. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *ASH Annual Meeting Abstracts: Abstract 151.*
68. Rummel M. J., Niederle N., Maschmeyer G., Banat G. A., von Grunhagen U., Losem C., Kofahl-Krause D., Heil G., Welslau M., Balser C., Kaiser U., Weidmann E., Durk H., Ballo H., Stauch M., Roller F., Barth J., Hoelzer D., Hinke A., Brugger W. & Study group indolent Lymphomas. 2013. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381(9873): 1203-1210.
69. Flinn I.W., van der Jagt R.H. & Kahl B.S. 2012. An Open-Label, Randomized Study of bendamustine and Rituximab (BR) Compared with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in First-Line Treatment of Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL): The Bright Study. *ASH Annual Meeting. 120: Abstract 902.*
70. Samaha H., Dumontet C., Ketterer N., Moullet I., Thieblemont C., Bouafia F., Callet-Bauchu E., Felman P., Berger F., Salles G. & Coiffier B. 1998. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 12(8): 1281-1287.

71. Bernard M., Tsang R. W., Le L. W., Hodgson D. C., Sun A., Wells W., Kukreti V., Kuruvilla J., Crump M. & Gospodarowicz M. K. 2013. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. *Leukemia & lymphoma* 54(2): 261-267.
72. Lefrere F., Delmer A., Levy V., Delarue R., Varet B. & Hermine O. 2004. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica* 89(10): 1275-1276.
73. Delarue R., Haioun C., Ribrag V., Brice P., Delmer A., Tilly H., Salles G., Van Hoof A., Casasnovas O., Brousse N., Lefrere F., Hermine O. & Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. 2013. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 121(1): 48-53.
74. Geisler C. H., Kolstad A., Laurell A., Andersen N. S., Pedersen L. B., Jerkeman M., Eriksson M., Nordstrom M., Kimby E., Boesen A. M., Kuittinen O., Lauritzsen G. F., Nilsson-Ehle H., Ralfkiaer E., Akerman M., Ehinger M., Sundstrom C., Langholm R., Delabie J., Karjalainen-Lindsberg M. L., Brown P., Elonen E. & Nordic Lymphoma Group. 2008. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 112(7): 2687-2693.
75. de Guibert S., Jaccard A., Bernard M., Turlure P., Bordessoule D. & Lamy T. 2006. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica* 91(3): 425-426.
76. Martin P., Smith M. & Till B. 2012. Management of mantle cell lymphoma in the elderly. *Best practice & research. Clinical haematology* 25(2): 221-231.
77. Weidmann E., Neumann A., Fauth F., Atmaca A., Al-Batran S. E., Pauligk C. & Jager E. 2011. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22(8): 1839-1844.
78. Ghilmini M. & Zucca E. 2009. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 114(8): 1469-1476.
79. Ghilmini M., Schmitz S. F., Cogliatti S., Bertoni F., Waltzer U., Fey M. F., Betticher D. C., Schefer H., Pichert G., Stahel R., Ketterer N., Bargetzi M., Cerny T. & Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2005. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(4): 705-711.

80. Ruan J., Gregory S. A., Christos P., Martin P., Furman R. R., Coleman M. & Leonard J. P. 2014. Long-term follow-up of R-CHOP with bevacizumab as initial therapy for mantle cell lymphoma: clinical and correlative results. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 14(2): 107-113.
81. Flinn I. W., van der Jagt R., Kahl B. S., Wood P., Hawkins T. E., Macdonald D., Hertzberg M., Kwan Y. L., Simpson D., Craig M., Kolibaba K., Issa S., Clementi R., Hallman D. M., Munteanu M., Chen L. & Burke J. M. 2014. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 123(19): 2944-2952.
82. Goy A. & Kahl B. 2011. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. *Critical reviews in oncology/hematology* 80(1): 69-86.
83. Reddy N., Greer J. P., Goodman S., Kassim A., Morgan D. S., Chinratanalab W., Brandt S., Englehardt B., Oluwole O., Jagasia M. H. & Savani B. N. 2012. Consolidative therapy with stem cell transplantation improves survival of patients with mantle cell lymphoma after any induction regimen. *Experimental hematology* 40(5): 359-366.
84. Cassaday R. D. & Gopal A. K. 2012. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Best practice & research. Clinical haematology* 25(2): 165-174.
85. Dreyling M., Geisler C., Hermine O., Kluin-Nelemans H. C., Le Gouill S., Rule S., Shpilberg O., Walewski J., Ladetto M. & Group Esmo Guidelines Working. 2014. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25 Suppl 3: iii83-92.
86. TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
87. Robinson K. S., Williams M. E., van der Jagt R. H., Cohen P., Herst J. A., Tulpule A., Schwartzberg L. S., Lemieux B. & Cheson B. D. 2008. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(27): 4473-4479.
88. Weide R., Hess G., Koppler H., Heymanns J., Thomalla J., Aldaoud A., Losem C., Schmitz S., Haak U., Huber C., Unterhalt M., Hiddemann W., Dreyling M. & German Low Grade Lymphoma Study Group. 2007. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia & lymphoma* 48(7): 1299-1306.

89. Rummel M. J., Al-Batran S. E., Kim S. Z., Welslau M., Hecker R., Kofahl-Krause D., Josten K. M., Durk H., Rost A., Neise M., von Grunhagen U., Chow K. U., Hansmann M. L., Hoelzer D. & Mitrou P. S. 2005. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(15): 3383-3389.
90. Ohmachi K., Ando K., Ogura M., Uchida T., Itoh K., Kubota N., Ishizawa K., Yamamoto J., Watanabe T., Uike N., Choi I., Terui Y., Usuki K., Nagai H., Uoshima N., Tobinai K. & Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. 2010. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer science* 101(9): 2059-2064.
91. Hitz F., Bargetzi M., Cogliatti S., Lohri A., Taverna C., Renner C. & Mey U. 2013. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss Med Wkly* 143: w13868.
92. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
93. Janssen-Cilag International NV. 2015. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
94. Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln.
95. Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln.
96. Njue A., Colosia A., Trask P. C., Olivares R., Khan S., Abbe A., Police R., Wang J., Ruiz-Soto R., Kaye J. A. & Awan F. 2015. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a systematic literature review. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 15(1): 1-12 e17.
97. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R., Hermann S., Hanel A., Metzner B., Pott C., Hartmann F., Rothmann F., Rohrberg R., Bock H. P., Wandt H., Unterhalt M., Hiddemann W. & German Low-Grade Lymphoma Study Group. 2004. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 104(10): 3064-3071.
98. Agathocleous A., Rohatiner A., Rule S., Hunter H., Kerr J. P., Neeson S. M., Matthews J., Strauss S., Montoto S., Johnson P., Radford J. & Lister A. 2010. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia. *British journal of haematology* 151(4): 346-353.

99. Furtado M., Johnson R., Kruger A., Turner D. & Rule S. 2015. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *British journal of haematology* 168(1): 55-62.
100. Morschhauser F. A., Cartron G., Thieblemont C., Solal-Celigny P., Haioun C., Bouabdallah R., Feugier P., Bouabdallah K., Asikanius E., Lei G., Wenger M., Wassner-Fritsch E. & Salles G. A. 2013. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(23): 2912-2919.
101. Hess G., Herbrecht R., Romaguera J., Verhoef G., Crump M., Gisselbrecht C., Laurell A., Offner F., Strahs A., Berkenblit A., Hanushevsky O., Clancy J., Hewes B., Moore L. & Coiffier B. 2009. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(23): 3822-3829.
102. ClinicalTrials.gov 2015. Study Evaluating Temsirolimus (CCI-779) In Mantle Cell Lymphoma (MCL) (OPTIMAL). Zugriff 21.12.2015. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00117598>
103. Doorduijn J. K. & Kluin-Nelemans H. C. 2013. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clinical interventions in aging* 8: 1229-1236.
104. Armitage J. O. 1998. Management of mantle cell lymphoma. *Oncology* 12(10 Suppl 8): 49-55.
105. Witzens-Harig M., Hess G., Atta J., Zaiss M., Lenz G., Scholz C., Repp R., Reiser M., Pott C., Pelz H., La Rosee P., Kirchner H., Kiewe P., Keller U., Buske C., Viardot A. & Dreyling M. 2012. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Annals of hematology* 91(11): 1765-1772.
106. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES 2008. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS: on Rare Diseases: Europe's challenges
107. Janssen-Cilag GmbH. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (IMBRUVICA®) Modul 3B.
108. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010.
109. Tumorzentrum Regensburg. 2013. Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Incidence 2000-2012.

110. Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R., Visser O., Marcos-Gragera R., Maynadie M., Simonetti A., Lutz J. M., Berrino F. & Group Haemacare Working. 2010. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116(19): 3724-3734.
111. Leux Christophe, Maynadié Marc, Troussard Xavier, Cabrera Quentin, Herry Aurélie, Le Guyader-Peyrou Sandra, Le Gouill Steven & Monnereau Alain. 2014. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Annals of hematology* 93(8): 1327-1333.
112. Smith A., Crouch S., Lax S., Li J., Painter D., Howell D., Patmore R., Jack A. & Roman E. 2015. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 112(9): 1575-1584.
113. Robert-Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. Zentrum für Krebsregisterdaten - Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85). Zugriff 21.12.2015. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c82_85_non_hodgkin.xls?__blob=publicationFile
114. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013. Krebs in Deutschland - Kapitel 3.25 Non-Hodgkin-Lymphome.
115. Orpha.net. 2015. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic Data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order).
116. Alba A. & Pisch F. 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen.
117. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Zugriff 17.12.2015. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html
118. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Pressemitteilung Nr. 353 vom 24.09.2015: 81,2 Millionen Einwohner am Jahresende 2014 – Bevölkerungszunahme durch hohe Zuwanderung K O R R E K T U R im 3. Absatz. Zugriff 21.12.2015. https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/09/PD15_353_12411.html
119. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Bevölkerungsvorausberechnung, GENESIS_online Datenbank Ergebnis 12421-0001. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=9AE84B6D98CFBD9DE27E15AF1DF8C2FC.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1444831898305&step=2

120. Dreyling M., Ferrero S. & Hermine O. 2014. How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 28(11): 2117-2130.
121. GKV-Spitzenverband. 2015. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung.
122. Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Daten des Gesundheitswesens 2015.
123. World Health Organization -International Agency for Research on Cancer 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Zugriff 21.12.2015. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-35 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-23 bis Tabelle 3-35 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Für die gesamte vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation (Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphome (MCL)) wurde vom G-BA die folgende zVT festgesetzt:

Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus festgesetzt sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*).

Explizit zugelassen für eine Behandlung des MCL ist der Wirkstoff Temsirolimus [1]. Darüber hinaus kommen zytostatisch wirkende Arzneimittel, die eine Zulassung in der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aufweisen, in Betracht. Der G-BA hat in seiner Niederschrift zur Beratung am 05. November 2014 die folgenden Wirkstoffe als für NHL zugelassen aufgelistet: Bendamustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Lomustin, Pixantron, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin [2].

Des Weiteren liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Anlage VI der AM-RL ein Beschluss des G-BA zur *Off-label*-Anwendung von Fludarabin vor. Die *Off-label*-Indikation lautet: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoïd, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) [3].

Janssen-Cilag vertritt, wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, eine eingeschränktere Auffassung zur zVT im Vergleich zu den vom G-BA aufgeführten Wirkstoffen. Es werden folglich nur die Kosten für den Wirkstoff Temsirolimus sowie R-FCM dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bewertetes Arzneimittel				
Ibrutinib (IMBRUVICA® [4])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	kontinuierlich (1 x täglich 560 mg = 4 Kapseln à 140 mg)	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Temsirolimus (Torisel® [1])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	kontinuierlich (1 x wöchentlich)	52 Wochen	1 Tag je Woche
R-FCM Rituximab (MabThera® [5]) + Fludarabin (Fludarabinmedac [6]) + Cyclophosphamid (Cyclophosphamid Trockensubstanz [7]) + Mitoxantron (Mitoxantron TEVA® [8])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	In Zyklen	6 Zyklen à 4 Wochen	3 Behand- lungstage je Zyklus
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-23 wird das zu bewertende Medikament (IMBRUVICA®) sowie die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die hinterlegten Angaben zum Behandlungsmodus sowie Behandlungstagen der ausgewiesenen zVT basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Die Kalkulation der Kosten wird standardmäßig für eine Therapiedauer von ein Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien durchgeführt.

Behandlungsmodus Ibrutinib

Ibrutinib wird täglich in einer Menge von 560 mg oral an erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom gegeben.

Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher oraler Gabe Ibrutinib 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt [4].

Behandlungsmodus zweckmäßige Vergleichstherapie

Monotherapie

Behandlungsmodus Temsirolimus

Temsirolimus wird für drei Wochen einmal pro Woche über 30 bis 60 Minuten in einer Dosierung von 175 mg infundiert, gefolgt von wöchentlichen Dosen von 75 mg, die über 30 bis 60 Minuten infundiert werden [1].

Chemotherapie in Kombination mit Rituximab

Behandlungsmodus R-FCM

Die Kombinationstherapie R-FCM wird in Zyklen in einem 28-Tage-Rhythmus durchgeführt. Rituximab wird dabei an Tag 1 in einer Dosis von 375 mg/m² i. v., Mitoxantron in einer Dosis von 8 mg/m² an Tag 1 sowie Cyclophosphamid in einer Dosis von 200 mg/m² und Fludarabin einer Dosis von 25 mg/m² an den Tagen 1 - 3 als i. v. Gabe verabreicht [3]. Gemäß Fachinformation für Rituximab wird R-FCM über sechs Zyklen appliziert [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib (IMBRUVICA® [4])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Temsirolimus (Torisel® [1])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	kontinuierlich 1 x wöchentlich	52
R-FCM Rituximab (MabThera® [5]) + Fludarabin (Fludarabinmedac [6]) + Cyclophosphamid (Cyclophosphamid Trockensubstanz [7]) + Mitoxantron (Mitoxantron TEVA® [8])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	In sechs Zyklen	18
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib (IMBRUVICA® [4])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	365	1 x 560 mg (= 4 Kapseln à 140 mg)	365 DDD á 560 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 204,4 g)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Temsirolimus (Torisel® [1])	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	52	1 x 175 mg (für die ersten 3 Wochen) 1 x 75 mg (für die nachfolgenden 49 Wochen)	591,6 DDD á 7,1 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.200 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
R-FCM Rituximab (MabThera® [5])+ Fludarabin (Fludarabinmedac [6]) + Cyclophosphamid (Cyclophosphamid Trockensubstanz [7])+ Mitoxantron (Mitoxantron TEVA®[8]))	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	18	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m² an 1 Tag 1. Zyklus • Rituximab 500 mg/m² an 1 Tag ab 2. Zyklus • Mitoxantron 8 mg/m² an 1 Tag • Fludarabin 25 mg/m² an 3 Tagen • Cyclophosphamid 200 mg/m² an 3 Tagen 	Durchschnittsverbrauch pro Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 708,75 mg (1. Zyklus) • Rituximab 945 mg (ab 2. Zyklus) • Mitoxantron 15,12 mg • Fludarabin 3 x 47,25 mg = 141,75 mg • Cyclophosphamid 3 x 378 mg = 1.134 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 x 709 mg + 5 x 945 mg = 5.434 mg • Mitoxantron 6 x 15 mg = 90 mg • Fludarabin 6 x 142 mg = 852 mg • Cyclophosphamid 6 x 1.134 mg = 6.804 mg
* keine offizielle DDD vorhanden				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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 oben aufgeführten Therapieschemata wurden den Fachinformationen entnommen.

Angaben zum Verbrauch von Ibrutinib

Patienten mit MCL wird Ibrutinib einmal täglich in einer Menge von 560 mg gegeben.

Da bislang weder die WHO noch in der Folge das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) eine DDD für Ibrutinib (ATC-Code L01XE27) festgelegt hat, wird sie anhand der in der Fachinformation vorgeschriebenen täglichen Dosis für MCL-Patienten auf 560 mg festgesetzt [9].

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich $365 \times 560 \text{ mg} = 204,4 \text{ g}$ Ibrutinib.

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da für die Wirkstoffe in Kombinationstherapie keine DDD verfügbar oder den empfohlenen Dosierungen entsprechend sind, wird die Dosierung gemäß der empfohlenen Dosierung innerhalb des Therapieschemas gemäß der jeweiligen Fachinformationen berechnet. Da die Dosierung der Wirkstoffkombination auf Basis der Körperoberfläche (KOF) vorgenommen wird, wurde die durchschnittliche KOF auf Basis der DuBois-Formel kalkuliert [10].

Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch bezieht sich auf einen Standardpatienten, der vom Mikrozensus 2015 mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 76,3 kg ausgewiesen wird. [11]. Die Körperfläche wird unter Verwendung der DuBois-Formel kalkuliert:

Körperoberfläche (m²): $0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$

Damit ergibt sich eine Standardkörperoberfläche von 1,89 m². Unter Berücksichtigung dieser KOF wurden die Dosisberechnungen der zVT vorgenommen.

Monotherapie

Temsirolimus

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet [1]):

- Temsirolimus 175 mg wöchentlich für drei Wochen, anschließend wöchentlich 75 mg über 30 - 60 Minuten infundiert

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergibt sich somit eine Wirkstoffmenge in Höhe von 4.200 mg (3 x 175 mg + 49 x 75 mg).

Bei einer offiziellen DDD für Temsirolimus von 7,1 mg ergeben sich 11,4 DDD pro Woche ((3 x 175 mg + 49 x 75 mg)/52 Wochen = 80,8 mg/Woche) und damit 591,6 DDD pro Jahr.

Kombinationstherapie

R-FCM

Die Dosierungsempfehlungen für eine Behandlung mit R-FCM werden gemäß *Off-label-Richtlinie* und Fachinformation folgendermaßen festgelegt [3, 5]:

- Rituximab 375 mg/m² im 1. Zyklus bzw. 500 mg/m² ab dem 2. Zyklus jeweils an Tag 1 + Fludarabin 25 mg/m² an Tagen 1 - 3 + Cyclophosphamid 200 mg/m² an Tagen 1 - 3 + Mitoxantron 8 mg/m² am Tag 1
- Wiederholung alle vier Wochen
- Therapiedauer gemäß Empfehlung der Fachinformation für Rituximab: sechs Zyklen

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergibt sich damit eine Dosis von Rituximab 708,65 mg im 1. bzw. 945 mg ab dem 2. Zyklus, Fludarabin 141,75 mg (3 x 47,25 mg), Cyclophosphamid 1.134 mg (3 x 378 mg), Mitoxantron 15,12 mg (1 x 15,12 mg). Als Durchschnittsverbräuche pro Jahr errechnen sich somit für Rituximab 5.434 mg (1 x 709 + 5 x 945 mg), Fludarabin 852 mg (6 x 142 mg), Cyclophosphamid 6.804 mg (6 x 1.134 mg) und Mitoxantron 90 mg (6 x 15 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück)	9.249,48 €	9.247,71 € → Preis pro Tablette = 77,06 €
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück)	6.951,73 €	6.949,96 € → Preis pro Tablette = 77,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
R-FCM	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (MabThera®) 500 mg, 1 Stück: 2.044,49 € • Rituximab (MabThera®) 100 mg, 2 Stück: 840,19 € • Cyclophosphamid (Endoxan®) 200 mg, 10 Stück: 60,92 € • Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®) 50 mg, 1 Stück: 118,21 € • Mitoxantron (Mitoxantron Teva®) 20 mg, 1 Stück: 235,24 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab: 1.886,74 € → Preis pro mg: 3,77 € • Rituximab 775,32 € → Preis pro mg: 3,88 € • Cyclophosphamid: 56,38 € → Preis pro mg: 0,03 € • Fludarabin: 111,35 € → Preis pro mg: 2,36 € • Mitoxantron: 222,83 € → Preis pro mg: 11,14 €
Temsirolimus	<ul style="list-style-type: none"> • 1.145,08 € (Torisel®) 30 mg/1,2 mL Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück 	<ul style="list-style-type: none"> • 1.080,52 € → Preis pro mg: 36,02 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist bei gleicher Wirkstärke in zwei Packungsgrößen im Markt verfügbar: IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, sowie IMBRUVICA® 140 mg, 120 Stück (N3) [4].

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt 6.951,73 € (Lauer-Taxe [12] Stand 01.01.2016). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt für das Jahr 2016 1,77 € je Arzneimittelpackung [13].

Weiterhin wäre der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Abzug zu bringen. Für IMBRUVICA® ist bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130c SGB V ausgehandelt worden und der nach § 130a SGB V bestehende Herstellerabschlag in Höhe von 7 % abgelöst. Dieser wird daher nicht zusätzlich abgerechnet. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer verhandelte Erstattungsbetrag beträgt 5624,88 €

Um zum Netto-AVP zu gelangen ist somit der Apothekenrabatt von 1,77 € vom AVP abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 6.949,96 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 77,22 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von vier Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten in Höhe von 308,89 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 112.743,80 € (365 x 308,89 €).

Der AVP für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 9.249,48 € (Lauer-Taxe [12], Stand 01.01.2016). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt für das Jahr 2016 1,77 € je Arzneimittelpackung [13].

Weiterhin wäre der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Abzug zu bringen. Für IMBRUVICA® ist bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130c SGB V ausgehandelt worden und der nach § 130a SGB V bestehende Herstellerabschlag in Höhe von 7 % abgelöst. Dieser wird daher nicht zusätzlich abgerechnet. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer verhandelte Erstattungsbetrag beträgt 7.499,52 €

Um zum Netto-AVP zu gelangen ist somit der Apothekenrabatt von 1,77 € vom AVP abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 9.247,71 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 77,06 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von vier Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten in Höhe von 308,26 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 112.513,81 € (365 x 308,26 €).

Die weiteren Kostenberechnungen erfolgen auf Basis der Packungsgröße N3, 120 Stück, die den Patienten mit MCL für einen Zeitraum von 30 Tagen versorgt.

Für Ibrutinib als Therapeutikum in Tablettenform werden für die Dosierungen relevante Packungseinheiten und daraus abgeleitet Preise für Einzeltabletten über die Formel (AVP-gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten pro Packung berechnet.

Die Medikamente der zVT werden auf der Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit einem Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlichen Rabatten berechnet. Die intravenös zu verabreichenden Medikamente werden dabei mit den bestmöglichen Packungsgrößen berechnet, um den Verwurf möglichst gering zu halten. Zusätzlich werden für die Zubereitungen Arbeitspreise gemäß Hilfstaxe zu Grunde gelegt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	4
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	4
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	1x/Monat	12
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	1x/Monat	12
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	1x/Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Monat	12

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
		Bestimmung Gerinnungsparameter: PTT (EBM 32112), TPZ ((EBM 32113) und TZ (EBM 32115)	Vor Therapiebeginn	1
		EKG (Leistung in EBM 13492)	1x initial	1x
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
R-FCM	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	2
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	2
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumorthherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	2
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	1x/Zyklus	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
		Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	2x/Zyklus	12
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Zyklus	6
		Prämedikation mit Prednisolon	1x/Zyklus	6
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	1x/Zyklus	6
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung LDH (EBM 32076)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	1x/Zyklus	6
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	1x/Zyklus	6
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	2x/Zyklus	12
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	1x/Zyklus	6
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB (EBM 32614))	1 x vor Start der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	1x/Zyklus	6
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	1x initial	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x/Zyklus	6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	7x/Zyklus	42
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	1x/Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1x/Quartal	4
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	1x/Quartal	4

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
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumorthherapie (GOP 86516)	1x/Quartal	4
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 2 Stunden (EBM 01510)	1x/Woche	52
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	1x/Gabe	52
		Antiemetische Prophylaxe für geringes Risiko	1x/Gabe	52
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	Vor jeder Gabe	52
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	1x/Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Monat	12
		Bestimmung Serumcholesterin (Cholesterin gesamt; EBM 32060)	1x/Monat	12
		Bestimmung Triglyceride (Triglyceride; EBM 32063)	1x/Monat	12
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	1x/Woche	52

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für die als zVT dargestellten Therapieoptionen zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe sowie dem aktuellen EBM (Einheitlichen Bewertungsmaßstab) und der Hilfstaxe entnommen [5-8, 14-17].

Zusätzlich zu den EBM-Gebührenordnungspunkten werden bei einer ambulanten Verabreichung der Medikamente über Vertragsärzte für Hämatologie und Onkologie Pauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung nach aktueller Höhe pro Quartal berücksichtigt.

Angaben zur Prämedikation

Eine Prämedikation zur Vorbeugung allergischer Reaktionen mit einem Antihistaminikum und Steroiden ist in den Fachinformationen von Rituximab und Tlemsirolimus vorgegeben. Für Tlemsirolimus wird eine Dosierung von 25 - 50 mg ausgewiesen. Daher wird vorliegend von der empfohlenen Einzeldosis für Diphenhydramin und Prednisolon als intravenöse Verabreichung ausgegangen. Für den Wirkstoff Diphenhydramin liegt die empfohlene Einzeldosis bei 1 - 2 Ampullen, für Prednisolon bei 50 mg absolut (40 - 80 mg/Dosis). Die Prämedikation mit Glukokortikoiden sollte nur erfolgen, wenn Rituximab nicht mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines NHL kombiniert wird, die ein Glukokortikoid enthält.

Darüber hinaus wird bspw. in der Fachinformation zu Rituximab auch die Prämedikation mit einem Analgetikum geäußert. Da diese Arzneimittel nicht von der GKV erstattet werden, wird die Prämedikation mit Analgetika vorliegend nicht als zusätzlich erforderliche GKV-Leistung herangezogen.

Eine Prämedikation zur Antiemese ist dagegen in den Fachinformationen von Cyclophosphamid und Mitoxantron zu finden. Die Empfehlungen für eine antiemetische Prophylaxe richtet sich dabei am ehesten nach der Leitlinie der „Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)“, die 2010 als MASCC/ESMO-Leitlinie veröffentlicht und zuletzt 2013 aktualisiert wurde [18]. Diese Leitlinie sieht dabei eine antiemetische Prophylaxe unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Emetogenität der eingesetzten Medikamente vor:

Tabelle 3-28: Emetogenität einzelner Wirkstoffe und empfohlene Antiemetika

Emetogenität	Betreffende Zytostatika oder monoklonale Antikörper der zVT	Empfohlene Antiemetika
Moderat (ohne AC)	Cyclophosphamid < 1.500 mg/m ² oder als Tabletten	5-HT3-Antagonist + Dexamethason
Gering	Mitoxantron Tlemsirolimus	5-HT3-Antagonist oder Dexamethason oder Dopamin-Rezeptor-Antagonist
Minimal	Fludarabin	Keine Prophylaxe empfohlen

Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierungen und Dauer der Anwendung

Medikament	Dosierung	Dauer der Anwendung
Dexamethason (moderates Risiko)	8 mg p. o. oder i. v.	Tag 1
	8 mg p. o.	Tag 2 - 4
Dexamethason (geringes Risiko)	4 - 8 mg p. o. oder i. v.	Tag 1
	2 x 8 mg p. o.	Tag 2 - 5
Granisetron	1 mg i. v. oder 2 mg p. o.	Tag 1
Palonosetron	0,25 mg i. v. oder 0,5 mg p. o.	Tag 1

Aus den Fachinformationen können für die einzelnen Medikamente folgende Hinweise zu ergänzenden ärztlichen oder labortechnischen Leistungen entnommen werden:

Ibrutinib:

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Ausschluss kardialer Vorerkrankungen durch initiale Elektrokardiogramm (EKG)-Untersuchungen
- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch monatliche Bestimmung des Kreatinin-Spiegels
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion durch Bestimmung des Bilirubin- und Transaminasen-Spiegels
- Ausschluss einer Blutungsneigung durch initiale Gerinnungsuntersuchung

Rituximab:

- Prophylaktische Behandlung mit Antihistaminikum und Steroiden
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Ausschluss einer Hepatitis durch initiale HBsAg + HBcAb-Untersuchung
- Ausschluss kardialer Komplikationen durch regelmäßige EKG-Untersuchungen
- Regelmäßige Bestimmung der Immunglobulinspiegel
- Applikation als intravenöse Gabe nach folgenden Schema:
 - o 1. Gabe: initiale Infusionsgeschwindigkeit 50 mg/h über 30 Minuten, dann Steigerung um 50 mg/h alle 30 Minuten auf max. 400 mg/h
 - o jede weitere Gabe: Beginn mit 100 mg/h, dann Steigerung alle 30 Minuten um 100 mg/h auf max. 400 mg/h
 - ➔ bei durchschnittlichen Dosierungen ergeben sich somit für die Erstinfusion Applikationszeiten von 3,5 Stunden und für Folgeinfusionen von 3,1 Stunden
 - ➔ bei zusätzlichen Betreuungszeiten in der Praxis von einer Stunde vor und nach der eigentlichen Infusion können somit für jede Rituximab-Gabe praxisklinische Beobachtungen und Betreuung über mehr als vier Stunden geltend gemacht werden

Cyclophosphamid:

- Prophylaktische Behandlung mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen
- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Ausschluss einer Harnwegsinfektion oder Zystitis durch regelmäßige Untersuchungen des Harnsedimentes
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Applikation erfolgt mit Hydrierung über mindestens 60 Minuten, so dass pro Infusion eine praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden geltend gemacht werden kann

Fludarabin:

- Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion
- Regelmäßiger Ausschluss einer Hämolyse durch Bestimmung LDH und Bilirubin
- Applikation erfolgt über 15 Minuten

Mitoxantron:

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion durch Bestimmung Bilirubin und Transaminasen
- Regelmäßiger Ausschluss kardialer Komplikationen durch EKG-Untersuchungen
- Applikation soll langsam und somit i.d.R. über 60 Minuten erfolgen, so dass eine praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden geltend gemacht werden könnte

Temsirolimus:

- 30 Minuten vor Beginn jeder Dosis sollten die Patienten intravenös 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin (oder ein ähnliches Antihistaminikum) erhalten
- Vor jeder Gabe Kontrolle der absoluten Neutrophilen-Zahlen und Thrombozyten (= Blutbild)
- Regelmäßige Kontrolle von AST und Serum-Bilirubin
- Regelmäßige Kontrolle von Serumcholesterin und Triglyceriden
- Infusion soll über 30 - 60 Minuten erfolgen, so dass eine praxisklinische Betreuung über mehr als zwei Stunden geltend gemacht werden kann (inkl. Betreuung Patient vor und nach Infusion)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60 Lebensjahres (EBM 13492)	32,87 €
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	19,62 €
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	19,62 €
Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	5,85 €
Praxisklinische Betreuung über mehr als 2 h (EBM 01510)	51,56 €
Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 h (EBM 01511)	91,80 €
Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	0,25 €
Bestimmung ALT (EBM 32069)	0,25 €
Bestimmung AST (EBM 32070)	0,25 €
Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Bestimmung LDH (EBM 32076)	0,25 €
Bestimmung Serumcholesterin (EBM 32060)	0,25 €
Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	0,25 €
Bestimmung Immunglobuline A (EBM 32103)	0,60 €
Bestimmung Immunglobuline G (EBM 32104)	0,60 €
Bestimmung Immunglobuline M (EBM 32105)	0,60 €
Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	0,25 €
Untersuchung Harn (EBM 32030)	0,50 €
Bestimmung der PTT (EBM 32112)	0,60 €
Bestimmung der TPZ (EBM 32113)	0,60 €
Bestimmung der TZ (EBM 32115)	0,75 €
Untersuchung Harnsediment (EBM 32031)	0,25 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1,10 €
Nachweis von HBsAG (EBM 32781)	5,50 €
Nachweis von HBcAB (EBM 32614)	5,90 €
EKG	Als Leistung inkludiert in EBM 13492
Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. 1 - 2 Amp. Diphenhydramin)	1,51 - 3,02 €
Prämedikation Kortikosteoride (z. B. 1 Amp. Prednisolon 50 mg)	2,36 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation Antiemese (abhängig vom emetogenen Risiko)	23,46 - 97,75 €
Herstellung einer Infusionslösung mit Zytostatika (Anhang 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anhang 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €

Tabelle 3-31 Prämedikationen

Wirkstoff	Dosierung pro Amp./Tabl.	Anwendung pro Gabe	Größe Packungseinheit	Preis* pro Packungseinheit	Preis pro Ampulle/Tabl.	Preis pro Anwendung
Prämedikation Rituximab						
Diphenhydramin (Hevert Arzneimittel)	20 mg	20 - 40 mg	10 Amp.	15,10 €	1,51 €	1,51 - 3,02 €
Predni H Injekt (Zentiva Pharma)	50 mg	50 mg	10 Amp.	23,56 €**	2,36 €	2,36 €
Prämedikation Temsirolimus						
Diphenhydramin (Hevert Arzneimittel)	20 mg	20 - 40 mg	10 Amp.	15,10 €	1,51 €	1,51 - 3,02 €
Prämedikation Antiemese						
Granisetron (Fresenius Kabi)	1 mg	1 mg	5 Amp.	69,37 €*	13,87 €	13,87 €
Dexamethason Amp. (AbZ Pharma)	8 mg	8 mg	3 Amp.	13,92 €**	4,64 €	4,64 €
Dexamethason Tabl. (AbZ Pharma)	8 mg	8 mg	20 Stück	32,96 €**	1,65 €	1,65 €

* nach Abzug gesetzlicher Rabatte

** Festbetrag Stufe I

Medikamente für die antiemetische Prophylaxe werden als Monotherapie oder häufiger in Kombination pro Zyklus verabreicht. Zur Vereinfachung werden daher die Kombinationstherapien über mehrere Tage für die zVT als Block kalkuliert.

Tabelle 3-32: Medikamente zur antiemetischen Prophylaxe

zVT	Emetogene Risiko	Antiemetische Prophylaxe	Gesamtkosten pro Zyklus/Gabe
R-FCM	moderat	Granisetron i. v. Tag 1 + Dexamethason i. v. Tag 1 + Dexamethason p. o. Tag 2 - 4	13,87 €+ 4,64 €+ 3 x 1,65 €= 23,46 €
Temsirolimus	gering	Granisetron 1 mg i. v. vor jeder Gabe	1 x 13,87 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Grundlage zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden die einzelnen Fachinformationen der aufgeführten Wirkstoffe herangezogen [1, 4-8].

Zur Kostenkalkulationen der in den jeweiligen Fachinformationen erwähnten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen (ärztliche und labortechnische Leistungen inklusive Laborleistungen) wurde auf den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zurückgegriffen [16]. Für das Jahr 2015 wurde der Orientierungspunktwert auf 10,2718 Cent festgelegt. Für das Jahr 2016 liegt dieser bei 10,4361 Cent [19]. Die Kosten für Laboruntersuchungen wurden den im EBM ausgewiesenen Euro-Angaben entnommen.

Für die Ermittlung der Arbeitspreise zur Herstellung von Zytostatika- oder Antikörperlösungen wurde dem Vertrag über die „Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung)“ (entspricht Hilfstaxe) mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 4. Ergänzungsvereinbarung zum 01.07.2014 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass als Arbeitspreise für die Herstellung von Zytostatika-Lösungen 81,00 € pro Medikament und von monoklonalen Antikörpern 71,00 € pro Medikament zu erstatten sind.

Die Pauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung ergeben sich KV-spezifisch in der folgenden Höhe:

Tabelle 3-33: Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Behandlung hämatologischer Patienten (GOP 86510)	Onkologie-Vereinbarung i. v. Therapie. (GOP 86516)	Stand	Referenz
Schleswig-Holstein	49,58 €	224,45 €	2015	Webseite KV www.kvsh.de
Hamburg	51,13 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvhh.net
Niedersachsen	34,80 €	135,93 €	2015	Webseite KV www.kvn.de

KV-Region	Onkologie- Vereinbarung Behandlung hämatologischer Patienten (GOP 86510)	Onkologie- Vereinbarung i. v. Therapie. (GOP 86516)	Stand	Referenz
Bremen	39,92 €	185,27 €	2015	Webseite KV www.kvhb.de
Westfalen-Lippe	40,02 €	168,62 €	2015	Webseite KV www.kvwl.de
Nordrhein	51,13 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvno.de
Saarland	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvsaarland.de
Rheinland-Pfalz	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvrlp.de
Hessen	39,69 €	167,52 €	2015	Webseite KV www.kvhessen.de
Baden- Württemberg	34,13 €	145,04 €	2015	Webseite KV www.kvbawue.de
Bayern	39,93 €	141,27 €	2015	Webseite KV www.kvb.de
Thüringen	15,00 €	160,00 €	2015	Webseite KV www.kv- thueringen.de
Sachsen	15,00 €	160,00 €	2015	Webseite KV www.kvs-sachsen.de
Sachsen-Anhalt	37,89 €	175,22 €	2015	Webseite KV www.kvsa.de
Brandenburg	35,08 €	150,46 €	2015	Webseite KV www.kvbb.de
Berlin	51,99 €	205,00 €	2015	Webseite KV www.kvberlin.de
Mecklenburg- Vorpommern	51,12 €	255,65 €	2015	Webseite KV www.kvmv.info
Durchschnitt	40,51 €	193,94 €	2015	

Für die Kostenberechnungen werden die Durchschnittswerte aller regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) mit 40,51 € pro Quartal für eine Behandlung eines Patienten mit hämatologischer Erkrankung (GOP 86510) und 193,94 € pro Quartal für Behandlung eines Patienten mit intravenöser Gabe eines Zytostatikums oder monoklonalen Antikörpers (GOP 86516) berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-34 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-18 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-20 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	4 x 32,87 € = 131,48 €	1.924 x 131,48 € = 252.967,52 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	4 x 19,62 € = 78,48 €	1.924 x 78,48 € = 150.995,52 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	4 x 19,62 € = 78,48 €	1.924 x 78,48 € = 150.995,52 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	4 x 40,51 € = 162,04 €	1.924 x 162,04 € = 311.764,96 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 13,20 €	1.924 x 13,20 € = 25.396,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung Gerinnungsparameter: PTT (EBM 32112), TPZ ((EBM 32113) und TZ (EBM 32115)	1 x (0,60+0,60+0,75) € = 1,95 €	1.924 x 1,95 € = 3.751,80 €
		EKG (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
Gesamtsumme			477,63 €	918.960,12 €
R-FCM	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	2 x 32,87 € = 65,74 €	1.924 x 65,74 € = 126.483,76 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	2 x 19,62 € = 39,24 €	1.924 x 39,24 € = 75.497,76 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	2 x 19,62 € = 39,24 €	1.924 x 39,24 € = 75.497,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florerider Hämoblastosen (GOP 86510)	2 x 40,51 € = 81,02 €	1.924 x 81,02 € = 155.882,48 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	2 x 193,94 € = 387,88 €	1.924 x 387,88 € = 746.281,12 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 4 Stunden (EBM 01511)	6 x 98,10 € = 588,60 €	1.924 x 588,60 € = 1.132.466,40 €
		Infusion über mehr als 10 Minuten (EBM 02100)	2 x 5,85 € = 11,70 €	1.924 x 11,70 € = 22.510,80 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	6 x 1,51 € = 9,06 €	1.924 x 9,06 € = 17.431,44 €
		Prämedikation mit Prednisolon	6 x 2,36 € = 14,16 €	1.924 x 14,16 € = 27.243,84 €
		Antiemetische Prophylaxe für moderates Risiko	6 x 23,46 € = 140,76 €	1.924 x 140,76 € = 270.822,24 €
		Bestimmung ALT (GOT; EBM 32069)	6 x 0,25 = 1,50 €	1.924 x 1,50 € = 2.886,00 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	6 x 0,25 = 1,50 €	1.924 x 1,50 € = 2.886,00 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	6 x 0,25 = 1,50 €	1.924 x 1,50 € = 2.886,00 €
		Bestimmung LDH (EBM 32076)	6 x 0,25 = 1,50 €	1.924 x 1,50 € = 2.886,00 €
		Bestimmung der Kaliumkonzentration (EBM 32081)	6 x 0,25 = 1,50 €	1.924 x 1,50 € = 2.886,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32066)	6 x 0,25 = 1,50 €	1.924 x 1,50 € = 2.886,00 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	12 x 1,10 € = 13,20 €	1.924 x 13,20 € = 25.396,80 €
		Bestimmung Immunglobulinstatus für IgA (EBM 32103), IgG (EBM 32104) und IgM (EBM 32105)	6 x (0,60+0,60+0,60)€ = 10,80 €	1.924 x 10,80 € = 20.779,20 €
		Testung auf Hepatitis B (Nachweis von HBsAg (EBM 32781) und HBcAB (EBM 32614))	1 x (5,50+5,60)€ = 11,10 €	1.924 x 11,10 € = 21.356,40 €
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment (EBM 32030 + 32031)	6 x (0,50 + 0,25) € = 4,50 €	1.924 x 4,50 € = 8.658,00 €
		EKG-Kontrolle (Leistung in EBM 13492)	0,00 €	0,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	6 x 71,00 € = 426,00 €	1.924 x 426,00 € = 819.624,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	42 x 81,00 € = 3.402,00 €	1.924 x 3.402,00 € = 6.545.448,00 €
Gesamtsumme			5.254,00 €	10.108.696,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	4 x 32,87 € = 131,48 €	1.924 x 131,48 € = 252.967,52 €
		Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500)	4 x 19,62 € = 78,48 €	1.924 x 78,48 € = 150.995,52 €
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	4 x 19,62 € = 78,48 €	1.924 x 78,48 € = 150.995,52 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510)	4 x 40,51 € = 162,04 €	1.924 x 162,04 € = 311.764,96 €
		Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung als Zuschlag für i. v. applizierte Tumortherapie (GOP 86516)	4 x 193,94 € = 775,76 €	1.924 x 775,76 € = 1.492.562,24 €
		Praxisklinische Betreuung über mehr als 2 Stunden (EBM 01510)	52 x 51,56 € = 2.681,12 €	1.924 x 2.681,12 € = 5.158.474,88 €
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum	52 x 1,51 € = 78,52 €	1.924 x 78,52 € = 151.072,48 €
		Antiemetische Prophylaxe für geringes Risiko	52 x 13,87 € = 721,24 €	1.924 x 721,24 € = 1.387.665,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	52 x 1,10 € = 57,20 €	1.924 x 57,20 € = 110.052,80 €
		Bestimmung AST (GPT; EBM 32070)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung Serumcholesterin (Cholesterin gesamt; EBM 32060)	12 x 0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Bestimmung Triglyceride (Triglyceride; EBM 32063)	12*0,25 € = 3,00 €	1.924 x 3,00 € = 5.772,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatikum (Hilfstaxe)	52*81,00 € = 4.212,00 €	1.924 x 4.212,00 € = 8.103.888,00 €
Gesamtsumme:			8.988,32 €	17.293.527,68 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-20) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg, N3,120 Stück)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	112.513,81 € + Zusatzkosten 477,63 € = 112.991,44 €	1.924 x 112.513,81 € = 216.476.570,40 € + Zusatzkosten 918.960,12 € = 217.395.530,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
R-FCM	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	33.107,40 € + Zusatzkosten 5.254,00 € = 38.361,40 €	1.924 x 33.107,40 € = 63.698.637,60 € + Zusatzkosten 10.108.696,00 € = 73.807.333,60 €
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	187.274,12 € + Zusatzkosten 8.988,32 € = 196.262,44 €	1.924 x 187.274,12 € = 360.315.406,90 € + Zusatzkosten 17.293.527,68 € = 377.608.934,60 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-20 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro

Die Berechnung der oralen Therapien erfolgt tablettengenau auf Basis des rabattierten Packungspreises.

Bei der Berechnung der Infusionslösungen wurde immer die benötigte ganze Ampulle/Infusionslösung berücksichtigt, so dass ein möglicher Verwurf in Kosten einberechnet wurde. Die Angabe der mg-Preise erfolgt jeweils mit zwei Dezimalstellen gerundet, die Berechnung der Infusions-, Zyklus- und Jahrestherapiekosten selbst berücksichtigt alle Dezimalstellen.

Ibrutinib

Ibrutinib (IMBRUVICA®) wird in einer Packungsgröße von 90 und 120 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe von 4 x 140 mg werden über ein Jahr werden die Packungen mit 120 Tabletten ($120/4 = 30$ Tage) eingesetzt, so dass sich somit pro Jahr ein Verbrauch von $365/30 = 12,17$ Packungen ergeben.

Da die Therapie kontinuierlich fortgesetzt wird, fällt bei Therapie mit Ibrutinib kein Verwurf an. Pro Packung mit 120 Tabletten fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 9.247,71 € an, woraus Kosten von 77,06 €/Tablette resultieren. Bei einer Dosierung von 4 x 140 mg/Tag ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von $4 \times 77,06 \text{ €} \times 365 = 112.513,81 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Ibrutinib 477,63 € pro Jahr an. Daraus errechnen sich für eine Ibrutinib-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $112.513,81 \text{ €} + 477,63 \text{ €} = 112.991,44 \text{ €}$

R-FCM

Rituximab (MabThera®) liegt als Packungseinheit in 2 x 100 mg- oder 500 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Rituximab 2 x 100 mg 775,32 € (= 3,88 €/mg) bzw. für 1 x 500 mg 1.886,74 € (= 3,77 €/mg) als Kosten für die GKV an. Im R-FCM-Schema wird Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² im 1. Zyklus und dann mit 500 mg/m² in den Folgezyklen empfohlen.

Fludarabin (Fludarabinphosphat Gry®) liegt in einer Packungsgröße von 25 mg vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Fludarabin 25 mg 111,35 € (= 2,36 €/mg) als medikamentöse Kosten für die GKV an.

Cyclophosphamid (Endoxan®) liegt in einer Packungsgröße von 200 mg, 500 mg oder 1.000 mg vor. Bei einer Dosierung von 200 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 378 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 200 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Cyclophosphamid 200 mg (10 Stück) 56,38 € (= 0,03 €/mg) und somit 5,64 € 200 mg als medikamentöse Kosten für die GKV an.

Mitoxantron (Mitoxantron Teva®) liegt in einer Packungsgröße von 10, 20, 25 oder 30 mg vor. Bei einer Dosierung von 20 mg/m² werden somit pro Infusion durchschnittlich 37,8 mg eingesetzt, weswegen nur die Packungsgrößen mit 20 mg in die Berechnungen eingehen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Mitoxantron 20 mg 222,83 € (= 11,14 €/mg) als medikamentöse Kosten für die GKV an.

Zur Herstellung der Infusionen werden durchschnittlich Rituximab 1 x 709 mg für den 1. Zyklus bzw. 945 mg für die Folgezyklen, Fludarabin 3 x 47,25 mg, Cyclophosphamid 3 x 378 mg und Mitoxantron 1 x 37,8 mg pro Zyklus benötigt. Für die Herstellung der Infusionen pro Zyklus werden daher Rituximab im 1. Zyklus (1 x 500 mg + 2 x (2 x 100 mg)) bzw. 2 x 500 mg in den Folgezyklen, Fludarabin 3 x 2 x 25 mg, Cyclophosphamid 3 x 2 x 200 mg und Mitoxantron 1 x 20 mg benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $(1 \times 1.886,74 \text{ €} + 2 \times 775,32 \text{ €}) + (3 \times 2 \times 111,35 \text{ €}) + (3 \times 2 \times 5,64 \text{ €}) + (1 \times 222,83 \text{ €}) = 3.437,38 \text{ €} + 668,10 \text{ €} + 33,84 \text{ €} + 222,83 \text{ €} = 4.362,15 \text{ €}$ im ersten Zyklus bzw. $2 \times 1.886,74 \text{ €} + (3 \times 2 \times 111,35 \text{ €}) + (3 \times 2 \times 5,64 \text{ €}) + (1 \times 222,83 \text{ €}) = 3.773,48 \text{ €} + 668,10 \text{ €} + 33,84 \text{ €} + 222,83 \text{ €} = 4.698,25 \text{ €}$ in den Folgezyklen. Bei insgesamt sechs Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus medikamentöse Jahrestherapiekosten für R-FCM von $1 \times 4.362,15 \text{ €} + 5 \times 4.698,25 \text{ €} = 27.853,40 \text{ €}$ pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für die Kombinationstherapie R-FCM 5.254,00 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine R-FCM-Therapie GKV- Gesamtkosten pro Jahr $27.853,40 \text{ €} + 5.254,00 \text{ €} = 33.107,40 \text{ €}$

Temsirolimus Monotherapie

Temsirolimus (Torisel®) liegt als Packungseinheit von 30 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Temsirolimus für 1 x 30 mg 1.080,52 € (= 1.080,52 €/Stück) als Kosten für die GKV an.

Temsirolimus wird gemäß Fachinformation mit 175 mg absolut für drei Wochen einmal pro Woche, gefolgt von wöchentlichen Dosen von 75 mg absolut dosiert. Als Gesamtdosis pro Jahr ergeben sich somit $(3 \times 175 \text{ mg} + 49 \times 75 \text{ mg}) = 4.200 \text{ mg}$. Für die Herstellung einer Infusionslösung von 175 mg müssen 6 x 30 mg, für 75 mg 3 x 30 mg eingesetzt werden. Somit entstehen für eine Temsirolimus Monotherapie pro Jahr Medikamentenkosten von $(3 \times 6 \times 1.080,52 \text{ €} + 49 \times 3 \times 1.080,52 \text{ €}) = 178.285,80 \text{ €}$ pro Patient.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für eine Temsirolimus-Therapie 8.988,32 € pro Jahr inklusive Arbeitspreise pro Herstellung gemäß Hilfstaxe und Onkologie-Vereinbarungspauschalen an. Daraus errechnen sich für eine Temsirolimus-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr $178.285,80 \text{ €} + 8.988,32 \text{ €} = 187.274,12 \text{ €}$

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von IMBRUVICA® sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

Versorgungssituation IMBRUVICA®

Die Zahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter IMBRUVICA® wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 1.924 (1.146 - 2.296) geschätzt.

Kontraindikationen und Therapieabbruchrate nach Fachinformation

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

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

Von den 420 Patienten, die mit bei CLL, MCL oder MW behandelt wurden, brachen 4 % die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit Unsicherheit behaftet.

Ambulant versus stationär

Die Versorgung von MCL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben, kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Eine Analyse von Krankenkassendaten, wonach für die Gesamtheit der MCL und CLL-Patienten jeweils der Ort der Diagnosestellung als auch der Ort der Verabreichung einer Chemotherapie bestimmt wurde, zeigte unter den behandelten MCL-Patienten eine überwiegend (ca. 66 %) ambulante Versorgung [20]. Bei den MCL-Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen hatten und sowohl ambulant als auch stationär behandelt worden waren, belief sich der Anteil auf ca. 25 %. Nur 9 % der mit Chemotherapie behandelten MCL-Patienten wurden ausschließlich stationär behandelt. Danach wäre ein Anteil von 91 % im ambulanten Bereich für eine Therapie mit IMBRUVICA® zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Berücksichtigt man den prozentualen Anteil der Patienten, die aufgrund von rein stationärer Versorgung nicht für eine Versorgung von IMBRUVICA® im ambulanten Bereich in Frage kommen und zieht diese von der Zielpopulation ab, so verbleiben von der Zielpopulation 1.751 (1.043 - 2.089) Patienten.

Daher betragen die zu erwartenden tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten 197.848.011,40 €(117.850.071,90 €- 236.039.118,10 €).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Information wurde der Fachinformation IMBRUVICA® [4] und der Lauer-Taxe [12] entnommen (der Eintrag lag zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor).

Die Informationen bezüglich der ambulanten und stationären Versorgung wurden einer Kassendatenanalyse entnommen [20].

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Pfizer Limited. 2014. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
4. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
5. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation MabThera® SC.
6. Pharmachemie B.V. 2015. Fachinformation Fludarabinmedac.
7. Baxter Oncology GmbH. 2015. Fachinformation Endoxan®.
8. TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016.
10. Du Bois D. & Du Bois E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 5(5): 303-311; discussion 312-303.
11. DESTATIS - Statistisches Bundesamt 2015. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Zugriff 21.12.2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>
12. Lauer-Fischer GmbH. 2015. Lauer Taxe.
13. GKV-Spitzenverband 2013. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. Zugriff 21.12.2015. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf
14. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
15. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednison acis®.

16. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015. Online-Version des EBM. Zugriff 21.12.2015. <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>
17. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. 2015. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015.
18. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R. J., Einhorn L. H., Ballatori E., Bria E., Clark-Snow R. A., Espersen B. T., Feyer P., Grunberg S. M., Hesketh P. J., Jordan K., Kris M. G., Maranzano E., Molassiotis A., Morrow G., Olver I., Rapoport B. L., Rittenberg C., Saito M., Tonato M., Warr D. & Group Esmo Mascc Guidelines Working. 2010. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 21 Suppl 5: v232-243.
19. Kassenärztliche Vereinigung Berlin 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM. Zugriff 21.12.2015. https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/
20. Alba A. & Pisch F. 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® (Stand Februar 2016) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

- Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)
- Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind
- Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ergeben [1]

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich Dosierung und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals:

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

Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms beträgt 560 mg (vier Kapseln) einmal täglich.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström bzw. chronisch lymphatischer Leukämie beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich.

Folgende Dosisanpassungen sind zu beachten:

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

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

Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad ≥ 3 neu auftreten oder sich verschlechtern oder bei denen sich eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 entwickeln, muss die Behandlung mit IMBRUVICA® unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit IMBRUVICA® in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 3-36: Dosisanpassungen

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA® absetzen	IMBRUVICA® absetzen

Art der Anwendung

IMBRUVICA® soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen weder geöffnet noch zerkleinert oder zerkaut werden. IMBRUVICA® darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft eingenommen werden.

Vergessene Einnahme

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

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

Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise:

Ältere

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Daten einer Studie zu Leberfunktionsstörungen zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse A) ist die empfohlene Dosis 280 mg täglich (zwei Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse B) ist die empfohlene Dosis 140 mg täglich (eine Kapsel). Die Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA[®] überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden. Eine Anwendung von IMBRUVICA[®] bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse C) wird nicht empfohlen.

Schwere Herzerkrankungen

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Blutungsassoziierte Ereignisse

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

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

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

Leukostase

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

Infektionen

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

Zytopenien

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

Vorhofflimmern/Vorhofflattern

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

Bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen, sollen alternative Behandlungsoptionen zu IMBRUVICA® in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit IMBRUVICA® Vorhofflimmern entwickeln, soll eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko und bei denen keine Alternativen zu IMBRUVICA® geeignet sind, soll eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Tumorlysesyndrom

Während der Therapie mit IMBRUVICA wurde über Tumorlysesyndrome berichtet. Risikopatienten für ein Tumorlysesyndrom sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorbelastung hatten. Patienten sind engmaschig zu überwachen und angemessene Vorsichtsmaßnahmen sind einzuleiten.

Einfluss auf das QT-Intervall

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren und IMBRUVICA® kann zu einer gesteigerten Ibrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für Toxizitäten führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten IMBRUVICA®-Exposition und somit zu einem Risiko für mangelnde Wirksamkeit führen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA® mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren möglichst vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko deutlich überwiegt. Falls ein CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA® überwacht werden. Wenn ein CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen Patienten engmaschig auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit von IMBRUVICA® überwacht werden.

Frauen in gebärfähigem Alter

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

Überdosierung:

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

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

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

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

Starke CYP3A4-Inhibitoren

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

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren

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

Schwache CYP3A4-Inhibitoren

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

Die Einnahme von IMBRUVICA[®] zusammen mit Grapefruitsaft, der CYP3A4-Inhibitoren enthält, erhöhte bei acht gesunden Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{\max} und AUC) um etwa das 4- bzw. 2-Fache. Während der Behandlung mit IMBRUVICA[®] sollen Grapefruits und Bitterorangen vermieden werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten.

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

Die Anwendung von IMBRUVICA® zusammen mit CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Ibrutinib senken.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, senkte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{\max} und AUC) um 92 bzw. 90 %. Die gleichzeitige Anwendung starker oder mäßiger CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin) soll vermieden werden. Präparate, die Johanniskraut enthalten, sind während der Behandlung mit IMBRUVICA® kontraindiziert, da die Wirksamkeit vermindert sein kann. Es sollen alternative Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, die CYP3A4 weniger induzieren. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker oder mäßiger CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen mangelnder Wirksamkeit überwacht werden. Schwache Induktoren können zusammen mit IMBRUVICA® angewendet werden; dennoch sollen Patienten auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit überwacht werden.

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

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

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

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

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten, die IMBRUVICA® einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [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 der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

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

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

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Hieraus, unter Einbeziehung des EPARs, ergeben sich keine direkten Maßnahmen, die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels für den Verschreiber vorsehen. Die Maßnahmen für den Zulassungsinhaber sind entsprechend weiter unten aufgelistet.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

Tabelle 3-37: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z. B. 70 %, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	2. Q. 2015
Einreichung des finalen Studienberichts zur Studie MCL 3001	1. Q. 2016

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Mit Bezug auf die Sektion „Summary Table of Risk Minimisation Measures“ (V.3) des Risk Management Plans wurden alle hier benannten identifizierten bzw. möglichen Risiken des Arzneimittels als ausreichend im Rahmen routinemäßiger risikominimierender Maßnahmen abgedeckt erachtet, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden. Die routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen beziehen sich auf die detaillierten Beschreibungen der Produktinformation 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 einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Ausführungen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde: Anhang I und II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Risk-Management-Plan des Zulassungsantragsstellers [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. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
2. Janssen-Cilag International NV. 2015. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib. (Version 4.2).