

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 3 B**

*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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome.....	11
Tabelle 3-2: Studien zur Aufteilung der MCL-Patienten nach ECOG PS.....	12
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der Non Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor 1971.....	16
Tabelle 3-4: Verteilung der MCL-Patienten nach Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose .....	17
Tabelle 3-5: Vereinfachter MIPI (internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index) .....	19
Tabelle 3-6: Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten mit Mantelzell-Lymphom – ICD-10 C83.1, nach Geschlecht und Alter.....	22
Tabelle 3-7: 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> ) ....	23
Tabelle 3-8: Ansprechraten, Progressionsfreies- und Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten älteren (> 65 Jahre) MCL-Patienten.....	25
Tabelle 3-9: Studien zur Inzidenz (Neuerkrankungen) des Mantelzell-Lymphoms .....	32
Tabelle 3-10: Anzahl neuerkrankter Patienten (Inzidenz) mit MCL, 2010 - 2020 .....	33
Tabelle 3-11: Studien zum Anteil des MCL an NHL .....	34
Tabelle 3-12: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Non Hodgkin-Lymphome in Deutschland .....	35
Tabelle 3-13: Anzahl neuerkrankter Patienten (Inzidenz) mit NHL und Anteil mit MCL, 2010 – 2018.....	36
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland.....	36
Tabelle 3-15: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz des MCL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre.....	38
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-17: Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL), 2014.....	41
Tabelle 3-18: Annahmen für die weitere Therapielinie je Therapieoption, 2014.....	46
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-26: 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) .....	69
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	70
Tabelle 3-28: Dosisanpassungen .....	74
Tabelle 3-29: Behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten mit MCL, CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden (n = 357).....	81
Tabelle 3-30: Durchführung von Maßnahmen.....	84
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	85
Tabelle 3-32: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	89

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Evolution eines MCL .....	14
Abbildung 2: Erstlinientherapie des Mantelzell-Lymphoms .....	21
Abbildung 3: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie Neuerkrankungs- und Sterberaten, Deutschland 2000 - 2008, Non Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C82-C85).....	35
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation nach Erstlinientherapie...	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanintransaminase
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartattransaminase
aSZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BR	Bendamustin und Rituximab
Ca.	Circa
CHMP	Committee on Human Medical Products
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAHP	3-Deoxy-D-arabinoheptulosonate 7-phosphate
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DR	Duration of Response (Ansprechdauer)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score
EFS	Eventfree Survival (Ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Date

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)
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.m.	In Verbindung mit
J	Jahre
kfm	Kaufmännisch
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe)
MCL	Mantelzell-Lymphom
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin

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	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PS	Performance Score
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q.	Quartal
R-BAC	Rituximab, Bendamustin und Cytarabin
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-FC	Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid
R-FCM	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
R-HAD +B	Rituximab, Cytarabin, Dexamethason und Bortezomib
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagment-Plan
SCT	Stammzelltransplantation
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
TNF	Tumornekrosefaktor
TTF	Time to Treatment Failure (Zeit bis zum Therapieversagen)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
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.*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

### 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).*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

*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.*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

### 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.*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

### 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.*

Entfällt, da Ibrutinib (IMBRUVICA®) eine Zulassung für seltene Erkrankungen hat.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die malignen Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen, die vom lymphatischen System ausgehen. Dabei lässt sich die maligne Zellpopulation von Zellen der normalen Lymphopoese ableiten. Pathogenese, diagnostische Methoden 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 Lymphopoese und reifzelligem Lymphomen unterscheidet (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome

<b>Vorläufer-B-Zell-Neoplasien</b>
Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
<b>reife B-Zell-Neoplasien</b>
chronische lymphatische Leukämie/lymphozytisches Lymphom
B-Zell-prolymphozytisches Lymphom
lymphoplasmazytisches Lymphom
splenisches Marginalzonen-Lymphom
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

<b>B-Zell-Proliferationen mit unklarem malignem Potenzial</b>
lymphomatoide Granulomatose
lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation
Quelle: [1]

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 gewöhnlich durch kurze Ansprechdauern und rasche Rezidive gekennzeichnet [5]. Das mediane Gesamtüberleben beträgt vier bis fünf Jahre [2, 6, 7, 4].

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 kurze Ansprechdauer und rasche Rezidive, mit der Proliferation eines aggressiven Non Hodgkin-Lymphoms.

Über 50 % der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ECOG > 0 [8-11].

Die meisten Studien, in denen der ECOG PS bei MCL-Patienten bestimmt wurde, wurden hauptsächlich mit jüngeren Patienten durchgeführt (Tabelle 3-2). Eine bevölkerungsbezogene Studie zum ECOG PS bei MCL-Patienten wurde nicht identifiziert.

Tabelle 3-2: Studien zur Aufteilung der MCL-Patienten nach ECOG PS

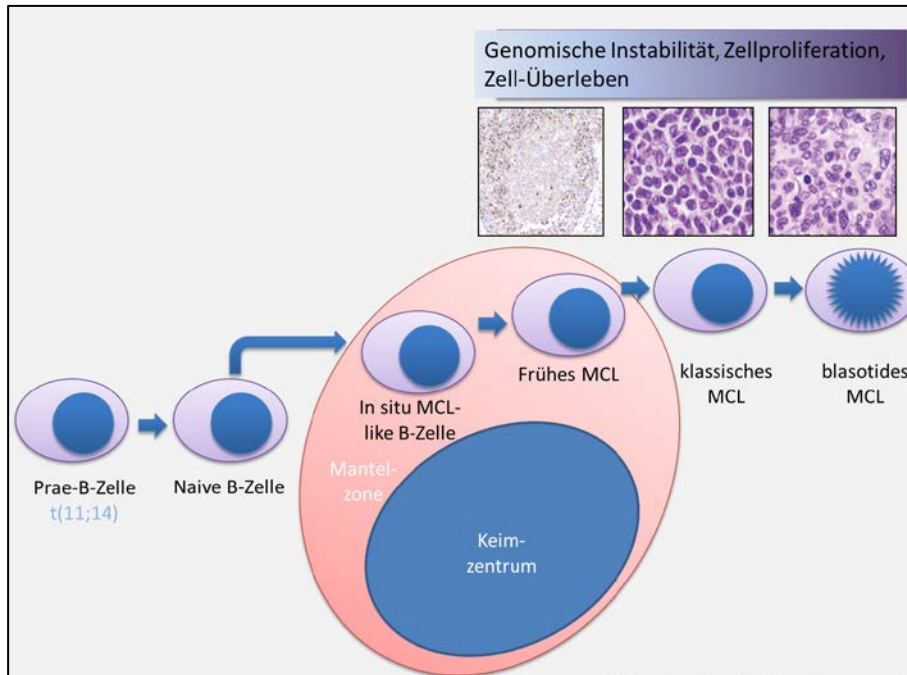
Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG PS
[9]	Kanada	Datenbankanalyse	n = 26	MCL-Patienten in Stadium IA und IIA	ECOG PS 0: 50 % ECOG PS 1: 38 % ECOG PS 2: 8 % <b>ECOG PS 0-2: 96 %</b> ECOG PS ≥ 3: 4 %
[8]	Deutschland	GLSG1996 [12]; GLSG2000 [13], and European MCL Trial [14]	n = 455	MCL-Patienten im fortgeschrittenem Stadium	ECOG PS 0: 33 % ECOG PS 1: 58 % ECOG PS ≥ 2: 9 %
[11]	Niederlande	Daten aus 8 regionalen Krebsregistern aus den Niederlanden	n = 178	MCL-Patienten	ECOG PS 0: 52 % ECOG PS 1: 25 % ECOG PS 2: 15 % <b>ECOG PS 0 - 2: 92 %</b> ECOG PS ≥ 3: 8 %

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG PS
[10]	Frankreich		n = 125	MCL-Patienten, von denen 87 % Stadium IV aufweisen	ECOG PS 0-1: 84 % ECOG PS ≥ 2: 16 %
<b>Spannweite für Verteilung nach ECOG PS</b>					<b>ECOG PS 0 - 2: 92 % - 96 %</b>

### 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 [1, 15]. 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 [16]. 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 [1, 15]. 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 der Generierung aggressiverer MCL-Varianten [1, 15, 17], (Abbildung 1).



Quelle: Vereinfacht nach Jares 2012 [18]

Abbildung 1: Evolution eines MCL

Naive 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 Apoptose Inhibition etablieren.

Die ätiologischen Faktoren, welche zur Entwicklung eines Mantelzell-Lymphoms führen sind bisher nicht hinreichend geklärt. Es werden Umweltfaktoren 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 [19]. Bisher gibt es jedoch keine Daten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MCL zeigen.
- 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], [20]). 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 [21]). 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 [22, 23]. Diese Beobachtungen wurden bisher nicht in anderen Studien oder bei anderen Borreliensstämmen bestätigt [24].
- 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 [25]. Patienten mit einem Typ 1 Diabetes mellitus hatten in einer skandinavischen Studie ein 5-fach erhöhtes Risiko ein MCL zu entwickeln [26]. Allerdings basiert diese Aussage auf einer kleinen Fallzahl und wurde bisher nicht in einer größeren Studie bestätigt [27].
- Lebensbedingungen. Ein positiver Trend zur Reduktion des Risikos wird mit der Frequenz der UV-Licht-Exposition vermutet, wobei in der Studie formal keine statistische Signifikanz erreicht wurde [28]. Weder mit dem Alkohol- und Nikotinkonsum oder dem Body-Mass-Index lässt sich eine Assoziation zum MCL nachweisen [29-31].
- Tumornekrosefaktor. Genomische 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 [32].
- 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 Selbstangabe der Patienten, so dass die Robustheit der Daten angezweifelt werden kann [33].

### Symptomatik

Die meisten Patienten haben bei Erstdiagnose eine fortgeschrittene Erkrankung und stellen sich mit einer generalisierten Manifestation des Lymphoms im Stadium III-IV nach Ann Arbor vor (Tabelle 3-3). 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 [34, 35]. Die Infiltration des Zentralen Nervensystems wird allgemein als spätes Ereignis einer fortgeschrittenen Erkrankung insbesondere bei Patienten mit einem blastoiden histologischen Subtyp des MCL beobachtet [36].

Regelmäßig auftretende Symptome der Erkrankung sind [37]:

- 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 teilt je nach Ausbreitungsmuster ein Stadium zu. Neben dem Lymphknotenbefall werden auch nicht lymphatische Manifestierungen oder Organbefall erfasst. Insbesondere bei den indolenten Lymphomen wird das Erkrankungsstadium auch zur Auswahl der Therapie herangezogen (Tabelle 3-3). Die Verteilung der MCL-Patienten nach Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose ist in Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tabelle 3-3: 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

Definition	Stadium
Leber	H
Lunge	L
Knochenmark	M
Milz	S
Pleura	P
Skelett	O
Haut	D
<b>zusätzliche Symptome</b>	
keine Symptome	A
Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von 6 Monaten, Fieber, Nachtschweiß	B
Quelle: modifiziert nach [37]	

Tabelle 3-4: Verteilung der MCL-Patienten nach Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose

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

## Diagnostik

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]. Neben dem klassischen MCL können vier weitere Subtypen histologisch differenziert werden:

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

Variante, wobei die beiden letztgenannten mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind [43, 44]. Mantelzell-Lymphome weisen den B-Zell-Marker CD79a, das therapeutische Zielantigen CD20 sowie das unspezifische CD5 auf. 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 [15]. 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 Prognostic Index* (MIPI) erarbeitet. Dieser Score stratifiziert die Patienten in die drei Risikogruppen *niedriges*, *intermediäres* und *hohes Risiko*, basierend auf den unabhängigen prognostischen Markern wie Alter, *Performance Status*, Laktatdehydrogenase (LDH) und Leukozytenzahl. Eine vereinfachte Version wurde von Hoster et al. publiziert [8] (Tabelle 3-5). Allerdings ist die Aussagekraft des MIPI trotz unabhängiger Validierung begrenzt [47], da eine prognostische Aussage sich auf das Gesamtüberleben bezieht, dem Arzt aber keinen Anhaltspunkt gibt, ob der Patient gut auf die Behandlung ansprechen wird und wann mit einer Progression der Erkrankung zu rechnen ist [48].

Tabelle 3-5: Vereinfachter MIPI (internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index)

Punkte	Alter (Jahre)	ECOG PS	LDH, x ULN	Leukozyten, 10 <sup>9</sup> /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: [8]

### Therapieansätze für die Erstlinienbehandlung

Die Therapie des Mantelzell-Lymphoms ist in internationalen Leitlinien geregelt [49-54]. Nach Diagnosestellung wird den Patienten eine Standard-Erstlinienchemotherapie empfohlen. Ein häufig eingesetztes Therapieregime 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), kompletten Ansprechen (CR) und Gesamtüberleben (OS) verbessert werden [55, 13, 56]. 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 [57]. Auch durch Verwendung aggressiverer Therapieregime einschließlich Hochdosis-Cytarabin mit konsolidierender Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation konnte die Dauer des Ansprechens verbessert werden [58]. Auch für ältere Patienten mit Komorbiditäten konnte die Behandlungssituation in den vergangenen Jahren durch die Anwendung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) gegenüber R-CHOP durch bessere Verträglichkeit positiv beeinflusst werden [59, 60].

Trotz der guten Behandlungsergebnisse in der ersten Therapielinie sind die Behandlungsergebnisse für Patienten im Rezidiv gering, da das Ansprechen auf eine Rezidivtherapie durch ein deutlich kürzeres Ansprechen gekennzeichnet ist. Insbesondere stellt ein Alter der Patienten über 65 Jahren ein Hindernis für intensive Therapiemöglichkeiten einschließlich einer allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv dar [51]. Insofern sind für diese Patienten weniger belastende Therapiewege erforderlich, die ein effektives und langes Ansprechen mit möglichst geringer hämatologischer oder nicht hämatologischer Toxizität vereinbaren.

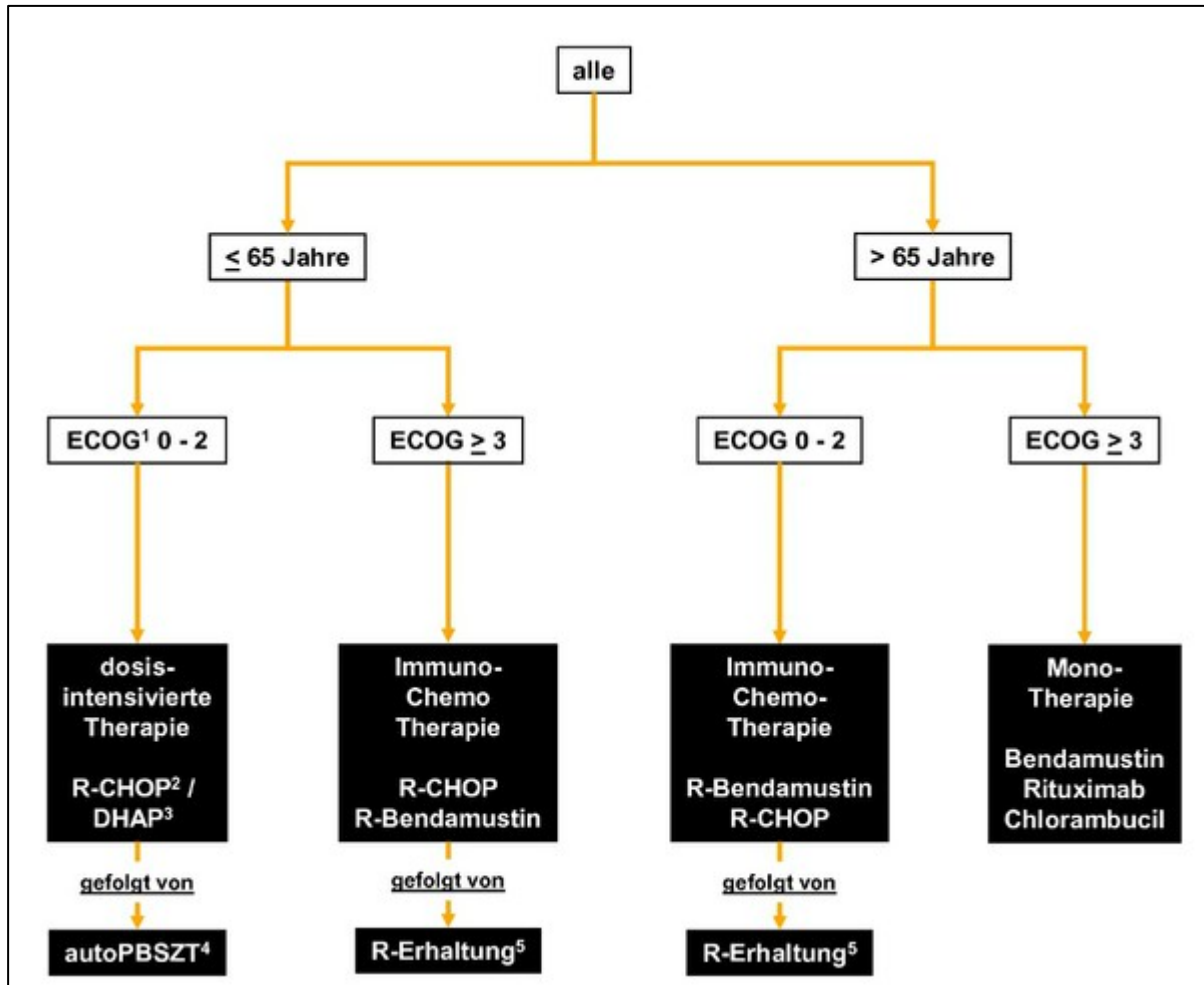
Die deutsche Leitlinie [61] empfiehlt im Rezidiv die Chemo-Immuntherapie als therapeutischen Standard, wenn die initiale Remissionsdauer länger als sechs Monate war. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bisher hat sich aber kein Therapieregime als das überlegene gezeigt, obwohl verschiedene Kombinationen wie z. B. BR (Bendamustin-Rituximab), R-FC (Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab) oder R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) geprüft wurden [62]. In einem fortgeschrittenen Rezidiv ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus einer Monochemotherapie überlegen. Als vielversprechende Therapieansätze werden die Proteasominhibitoren (Bortezomib) und immunmodulatorischen Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid) bewertet.

Im Allgemeinen können die Therapieansätze für Patienten in der Erstlinienbehandlung in zwei Hauptrichtungen unterteilt werden. Man unterscheidet zwischen Patienten

- die für eine intensive Vorbehandlung in Kombination mit einer konsolidierenden Chemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation in Frage kommen und
- die auf Grund Ihres Alters oder Ihrer Komorbiditäten eine intensive Therapie trotz einer fortgeschrittenen Erkrankung nicht in Frage kommen

Nur ein geringer Anteil von ca. 6 - 8 % aller MCL-Patienten befindet sich bei Erstdiagnose im Stadium I-II nach Ann Arbor [41]. 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 Studienlage nur ein geringer Evidenzgrad zugrunde liegt [63, 64].

Basierend auf der ungünstigen Prognose des MCL und der Tatsache, dass eine Heilung durch die Anwendung von Standardtherapien nicht erreicht werden kann, stellt es für ältere, asymptomatische Patienten mit einem niedrigen MIPI eine Option dar, erst mit dem Einsetzen von klinischen Symptomen die Therapie zu beginnen [42].



Quelle: [61]

Abbildung 2: Erstlinientherapie des Mantelzell-Lymphoms

MCL-Patienten werden typischerweise in dem Alter zwischen 60 bis 65 Jahren diagnostiziert [65]. Während einige wenige Patienten einen indolenten Verlauf aufzeigen, ist der Verlauf bei den meisten Patienten aggressiv. Alle MCL-Patienten sollten eine systemische Therapie erhalten [66-70, 61].

Im Allgemeinen können die Therapieansätze für Patienten in der Erstlinienbehandlung in zwei Hauptrichtungen unterteilt werden [61] (Abbildung 2). 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  $\geq 3$  oder ältere Patienten  $\geq 65$  Jahre)

In den Jahren 2005 bis 2012 betrug der durchschnittliche Anteil an jüngeren Patienten (< 65 Jahre) 36,4 % und an älteren Patienten (≥ 65 Jahre) 63,6 % [71], (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten mit Mantelzell-Lymphom – ICD-10 C83.1, nach Geschlecht und Alter

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Männer</b>	<b>1.630</b>	<b>1.676</b>	<b>1.566</b>	<b>933</b>	<b>803</b>	<b>714</b>	<b>3.421</b>	<b>3.855</b>
< 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
<b>Frauen</b>	<b>707</b>	<b>712</b>	<b>732</b>	<b>458</b>	<b>369</b>	<b>329</b>	<b>1.164</b>	<b>1.467</b>
< 65 Jahre	244	245	231	135	114	100	356	467
≥ 65 Jahre	463	467	501	323	255	229	808	1.000
<b>Gesamt</b>	<b>2.337</b>	<b>2.338</b>	<b>2.298</b>	<b>1.391</b>	<b>1.172</b>	<b>1.043</b>	<b>4.585</b>	<b>5.322</b>
< 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: [71]								

#### *Dosisintensive Therapie für jüngere Patienten ≤ 65 Jahre*

Bei jüngeren Patienten in guter körperlicher Verfassung bewirkt eine dosisintensive Chemo-Immuntherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosischemotherapie 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 (OS). 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 [58].

Bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) und einer R-CHOP-basierten Therapie mit anschließender autologen Stammzellentherapie liegt das progressionsfreie Überleben (PFS) bei ca. 29 Monaten [8] und das 3-Jahres Gesamtüberleben zwischen 69 % - 90,4 % [72]. Bei einer dosisintensivierten R-CHOP/DHAP Therapie liegt das PFS zwischen 46 - 88 Monaten [58] (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 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
<b>R-CHOP Induktion gefolgt von aSZT</b>					
[8]	Deutschland MCL Netzwerk	R-CHOP vs. CHOP	63	unbehandelt Stadium III/IV	OR: 92 % CR: 3 % PFS: 29 Monate OS: 5-J: 59 %
<b>R-CHOP/DHAP gefolgt von aSZT</b>					
[73]	Frankreich	Phase II	60	unbehandelt Stadium III/IV	OR: 96 % (ITT 82 %) CR: 78 % PFS: 84 Monate OS: n. a.
[74]	Dänemark	Phase II	160	≤ 66 Jahre unbehandelt	OR: 96 % CR: 54 % PFS: 6-J: 66 % OS: 6-J: 70 %
[58]	Frankreich/ Deutschland Polen Belgien	Phase II CHOP/DHAP+ R+aSCT	497	≤ 65 Jahre, unbehandelt, Stadium II-IV	OR: 90 % - 95 % <i>post SCT:</i> OR: 98 % - 97 % CR: 25 % - 36 % <i>post SCT:</i> CR: 61 % - 63 % PFS: 46 - 88 Monate OS: n. a. vs. 82 Monate
[72]	Frankreich	prospektive Studie (1995 – 1999)	28	≤ 65 Jahre, unbehandelt, Stadium II-IV	OR: 92 % CR: 84 % EFS: 3J: 83,3 % OS:3-J: 90,4 %



Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS
[75]	Frankreich	prospektive Studie	24	≤ 65 Jahre, unbehandelt	OR: 96 % CR: 92 % EFS: 3-J: 65 % OS: 3-J: 69 %
CR: <i>Complete Response</i> (Vollständiges Ansprechen); OR: <i>Overall Response</i> (Gesamtansprechen); PFS, <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); EFS, <i>Eventfree 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 mit gutem körperlichen Zustand*

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, kann eine Chemo-Immuntherapie empfohlen werden. Die Herausforderung an den Arzt stellt dabei die Auswahl des geeigneten Therapieschemas und die Entscheidung, ob eine Erhaltungstherapie mit einem monoklonalen Antikörper angeschlossen werden kann, dar. 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 [57].

Als ein effektives, weniger toxisches Therapieregime hat sich Rituximab-Bendamustin (BR) in der *Frontline*-Behandlung von älteren Patienten mit indolenten Lymphomen und dem Mantelzell-Lymphom erwiesen. Das überlegene Ansprechen wird durch die BRIGHT-Studie bestätigt [60]. Ob eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach Bendamustin vorteilhaft ist, ist Gegenstand der derzeitigen klinischen Prüfung.

*Patienten > 65 Jahre mit schlechtem körperlichen Zustand*

Für ältere Patienten mit Begleiterkrankungen, die eine intensivere Behandlung verhindern, können neben einer *watch & wait*-Strategie für asymptotische Patienten [76] weniger aggressive Therapien eingesetzt werden. Hier kann 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 3-8 aufgeführt.

Tabelle 3-8: Ansprechraten, Progressionsfreies- und Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie in zuvor unbehandelten älteren (&gt; 65 Jahre) MCL-Patienten

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS (95%-KI)
<b>R-CHOP gefolgt von Rituximab-Erhaltung</b>					
[57]	Niederlande	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 % PFS: 28 Monate OS: 62 % 4-J: (67 Monate)
[80]	USA	Phase II	11	unbehandelte MCL-Patienten	OR: 82 % CR: 36 % PFS: 18 Monate OS: 48 Monate
[59]	Deutschland	prospektiv, multizentrisch, Phase III	B-R Studie: B-R vs. R-CHOP	Subgruppenanalyse: MCL, ohne Erhaltungstherapie	OR: 91 % CR: 30 % PFS: 22,1 Monate (15,1 - 33,8 Monate) OS: n. a.
[81]	USA	Phase II R-CHOP	40	unbehandelte MCL-Patienten Stadium II - IV	OR: 96 % CR: 48 % PFS: 16,6 OS: n. a.
[13]	Deutschland	RCT R-CHOP vs. CHOP	122 R-CHOP (62)	unbehandelte MCL-Patienten Stadium II - IV	OR: 94 % CR: 34 % PFS: 21 Monate (TTF) OS: 59 % 5-J:

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	OR, CR, PFS, OS (95%-KI)
<b>R-Bendamustin</b>					
[82]	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
[59]	Deutschland	prospektiv, multizentrisch, Phase III StiL NHL 1 Studie	B-R Studie: B-R vs. R-CHOP	Subgruppenanalyse: MCL	OR: 93 % CR: 40 % 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

Obwohl sich die Behandlungsergebnisse des MCL in der Erstlinientherapie in den vergangenen 30 Jahren verdoppelt haben, wird das 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 chemoresistent. Daher stellt die Behandlung dieser Patienten eine besondere Herausforderung dar, da die Ansprechraten rezidivierter oder refraktärer Patienten im Allgemeinen unter 30 % liegen. Damit kann die Ansprechdauer mit den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten insbesondere für ältere Patienten als limitiert betrachtet werden [83].

Auch im Erkrankungsrückfall 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 [84]. 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-kompatiblen Fremdspenders durchgeführt werden [85]. Hierbei gilt zu beachten, dass die Mortalität infolge der transplantationsassoziierten Graft-versus-host-Erkrankung, also der Fall, in dem sich die immunogene Aktivität der transplantierten Fremdstammzellen akut oder chronisch gegen den Wirt richten, oder durch Infektionen, die durch die erforderliche immunsuppressive Behandlung auftreten, ein limitierender Faktor ist [76, 86].

Demnach kann eine allogene Stammzelltransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Im Allgemeinen kann eine Transplantation nur für jüngere Patienten in guter körperlicher Verfassung erwogen werden.

Ist ein Patient für das oben beschriebene Vorgehen nicht geeignet, kann in den Fällen, in denen die Remission nach der vorhergehenden Therapie länger als sechs Monate anhielt, eine Wiederholung der zuvor verabreichten Therapie erfolgen [61]. Hierbei muss eine dosisabhängige Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz mit Anthracyclin-basierten Therapieschemen beachtet werden. Bei Re-Exposition steigt das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz nach einer kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin von 450 - 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche stark an, weshalb empfohlen wird, eine Dosis von 550 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche nicht zu überschreiten [87].

Eine in Deutschland für indolente Non-Hodgkin-Lymphome zugelassene Alternative ist Bendamustin, wenn die Patienten nicht auf Rituximab abgesprochen haben. In mehreren Phase II-Studien, in denen Bendamustin mit und ohne Rituximab und oder ohne Mitoxantron verabreicht wurde, lag das Gesamtansprechen zwischen 75 und 100 %. Das mediane PFS war bei ca. 18 - 21 Monaten zu messen. 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 [88-91].

Temsirolimus ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Mantelzell-Lymphom [92]. Temsirolimus entfaltet seine Tumoraktivität durch die Inhibition von mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*). mTOR ist eine intrazelluläre Kinase, welche die Übersetzung von mRNA in Proteine, wie z. B. Cyclin D1, bewirkt, die als Onkogene oder zur Lymphomentwicklung beitragen können [93]. In einer randomisierten Phase III-Studie wurden 162 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL eingebracht, 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. Die Behandlung im 175/75 mg-Prüfarm ergab ein signifikant besseres Gesamtansprechen von 22 % vs. 2 % (p = 0,0019) und ein signifikant längeres Progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten gegenüber 1,9 Monaten im Vergleichsarm. Das mediane Gesamtüberleben der 175/75 mg Gruppe war mit 12,8 gegenüber 9,7 Monaten nicht signifikant unterschiedlich (p = 0.3053) [94].

### Charakterisierung der Zielpopulation

IMBRUVICA<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

Die Zielpopulation von Ibrutinib umfasst nur vorbehandelte Patienten mit Mantelzell-Lymphom. Nach der Erstdiagnose wird in den meisten Fällen eine Chemo-Immuntherapie abhängig von Alter und Komorbiditäten eingeleitet. Obwohl sich die Behandlungsergebnisse für die Erstlinienbehandlung deutlich verbessert haben, rezidivieren nahezu alle Patienten im Erkrankungsverlauf. Bei vorbehandelten Patienten lassen sich zwei Kategorien unterscheiden:

- Patienten, die refraktär auf eine Vorbehandlung reagiert haben
- Patienten, die nach initialer Remission ein Rezidiv erlitten haben

### 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.*

Das Mantelzell-Lymphom ist durch einen ungünstigen Verlauf gekennzeichnet. Obwohl mit den gängigen Erstlinientherapien ermutigende 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 rezidivierender/refraktärer MCL-Patienten in einem möglichst langen Progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben [95].

Während die Remissionsraten und das Progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie in den vergangenen Jahren verbessert werden konnten, ist die Remissionsqualität und Remissionsdauer nach einer Rezidivtherapie immer noch unbefriedigend und deutlich geringer als in der Erstlinientherapie. 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 [96].

Liegt bei MCL-Patienten ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung vor, spielen für die Entscheidung einer nachfolgenden Therapie gemäß einer Studie von Witzens-Harig [97] Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Vortherapie, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, Patientenpräferenz, Remissionsdauer der Vortherapie und Remissionsqualität eine wichtige Rolle. Die Auswahl einer Substanz wird durch Daten zu Effektivität, Toxizität, Verabreichungsart, Kosten, Leitlinienempfehlung und Zulassungsstatus bestimmt.

In der EU ist nur Temsirolimus explizit zur Behandlung eines rezidivierten oder refraktären MCL zugelassen. Temsirolimus wurde basierend auf den Daten der Phase III-Studie [94] zur intravenösen Anwendung als Monotherapeutikum bei rezidivierten und /oder refraktären MCL-Patienten zugelassen. Das empfohlene Dosierungsschema beim Mantelzell-Lymphom ist 175 mg für drei Wochen einmal wöchentlich über 30 bis 60 Minuten infundiert, gefolgt von wöchentlichen Dosen von 75 mg, infundiert über 30 bis 60 Minuten.

Im Zulassungsarm hatten die im median 68 Jahre alten Patienten (Bereich 44 - 87 Jahre) mit männlicher Prädominanz (85 % zu 35 %) zwischen drei und sechs immuntherapeutische Regime erhalten. Etwa 19 % hatten eine Bortezomib-haltige Vortherapie.

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 89 % der Patienten in der 175/75 mg-Gruppe auf. Die häufigsten Grad 3/4 Nebenwirkungen waren hämatotoxisch, davon Thrombozytopenien zu 59 %, welche auch im Vergleich zum *Investigators Choice* (IC)-Arm ausgeprägter waren (36 %), Neutropenien zu 15 vs. 26 % und Anämien zu 20 vs. 17 %. Insgesamt 28 % erwarben eine Infektion, davon 9 vs. 4 % Grad 3/4. Die Ansprechrate betrug 22 % (CR 2 %, PR 20 %) gegenüber 2 % im IC-Arm (95 %-KI: 11 - 33;  $p = 0,0019$ ). Eine Temsirolimus-Behandlung führte zu einer 61-prozentigen Reduktion des Progressionsrisikos. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei 4,8 Monaten (95 %-KI: 2,9 - 7,0;  $p < 0,0001$ ). Das mediane Gesamtüberleben war mit 12,8 Monate nicht signifikant verlängert.

Zusammengefasst definiert die trotz der Therapiemöglichkeit mit Temsirolimus ungünstige Prognose mit hoher Mortalität bei einem ungünstigen Nebenwirkungsprofil den Behandlungsbedarf des rezidierten/ refraktären MCL. Zudem fehlt bisher eine Standardtherapie in dieser Indikation. [95]

Diesen Behandlungsbedarf soll Ibrutinib als der erste auf dem Markt befindliche Vertreter von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren decken. Ibrutinib hat unter anderem eine Zulassung zur Therapie des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften bezüglich Effektivität oder Verträglichkeit gegenüber den sogenannten *Pathway*-Inhibitoren wie Temsirolimus.

Aus diesem Grund besteht in der Therapie des rezidierten/refraktären Mantelzell-Lymphoms nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für lebensverlängernde und besser verträglichere Therapien.

### 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.*

## Methodisches Vorgehen

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des Mantelzell-Lymphoms (MCL)<sup>1</sup> sowie zur Bestimmung der Zielpopulation für *Ibrutinib* wurden zunächst Schlüsselfragen formuliert. Anhand dieser Schlüsselfragen wurde die Suchstrategie für eine systematische Literaturrecherche und das Analyseverfahren bestimmt.

### 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?

Obwohl die Anzahl der Sterbefälle für NHL vom Robert Koch-Institut berichtet wird, können die Sterbefälle und Sterberaten für MCL nicht aus diesen Zahlen abgeleitet werden, weil die Mortalität bzw. das Überleben der Subtypen aller NHL, und speziell für MCL, ganz unterschiedlich ist. Deshalb müssen die jährlichen Sterbefälle des MCL in Abhängigkeit der Therapie und weiterer prognostischer Merkmale bestimmt werden. In Krebsregistern sowie in den klinischen Studien zum MCL wird das Gesamtüberleben bestimmt und kann daher zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen werden.

- **Altersverteilung** – Wie hoch ist der Anteil unter 65-jährigen und der über 65-jährigen Patienten mit MCL?
- **Verteilung nach ECOG PS** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit ECOG PS 0-2 bzw. ECOG PS  $\geq 3$
- **Verteilung der Patienten nach Therapien** – Welche Erstlinientherapien bekommen Patienten mit MCL in Deutschland?

---

<sup>1</sup> ICD-10 Klassifikation für MCL: (International Classification of Diseases [ICD]-10 C83.1 Mantelzell-Lymphom)

- **Prävalenz der refraktären oder rezidierten MCL-Patienten** – Je nach erhaltener Erstlinientherapie erreichen die Patienten ein vollständiges (CR, *Complete Response*) oder partielles Ansprechen (PR, *Partial Response*), ein bestimmtes Progressionsfreies Überleben (PFS, *Progressionfree Survival*) und ein bestimmtes Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*). Anhand dieser vier Parameter kann dann die Prävalenz derjenigen Patienten bestimmt werden, die jährlich ein refraktäres oder rezidiertes MCL aufweisen.

**Demnach werden folgende Analyseschritte durchgeführt:**

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.).
5. Bestimmung relevanter Subgruppen:
  - Altersverteilung - Anteil jüngerer/älterer Patienten
  - Aufteilung der Patienten nach ECOG PS zur Therapieentscheidung
6. **Verteilung der Patienten nach Therapien** – Welche Erstlinientherapien bekommen Patienten mit MCL in Deutschland? Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die überhaupt eine Erstlinientherapie bekommen? Und wenn ja, welche Erstlinientherapie bekommen sie? Gemäß der Leitlinien der DGHO, 2012, wird für die Therapieentscheidung ein Flussdiagramm zur Bestimmung der zu wählenden Therapien in den einzelnen Patienten-Subgruppen erstellt.
7. **Vollständiges oder partielles Ansprechen** (*Complete or Partial Response*) – Wie hoch ist der Anteil derjenigen Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen?
8. **Refraktäre oder rezidierte Patienten** – Wie hoch ist der Anteil der refraktären oder rezidierten Patienten nach einer Erstlinientherapie?



Nach Bestimmung aller oben genannten Variablen kann die eigentliche Zielpopulation bestimmt werden:

- (i) die jährliche Anzahl MCL-Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ausreichend angesprochen haben oder bei denen ein Früh-Rezidiv (< 6 Monate nach Primärtherapie) aufgetreten ist und
- (ii) die jährliche Anzahl MCL-Patienten, die im gleichen Jahr oder in vorherigen Jahren ein vollständiges Ansprechen aufzeigten und in dem jeweiligen Beobachtungsjahr ein Rezidiv erleiden.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie des MCL werden in den folgenden Tabellen dargestellt. Detaillierte Informationen zur Literaturrecherche sind in Abschnitt 3.2.6 angegeben.

### ***Inzidenz und Sterbefälle***

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) ist ein seltener Typ des Non Hodgkin-Lymphoms (NHL). Das MCL ist nach den EU-Bestimmungen für seltene Krankheiten als solche klassifiziert mit einer Prävalenz von < 5 pro 10.000 Einwohner. Die Inzidenz bzw. die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen des MCL kann anhand entsprechender Studien, die die Neuerkrankungsraten untersucht haben, geschätzt werden (Tabelle 3-9). Für Deutschland sind die Daten zur Neuerkrankungsrate aus dem bevölkerungsbezogenem klinischen Krebsregister Regensburg für die Jahre 2002 - 2012 analysiert worden. Die Spannweite der Neuerkrankungsrate in dieser Analyse lag in den Beobachtungsjahren zwischen 0,42 und 0,95 pro 100.000 Einwohner. Diese Spannweite deckt sich auch mit den Neuerkrankungsraten aus verschiedenen europäischen und amerikanischen Analysen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Studien zur Inzidenz (Neuerkrankungen) des Mantelzell-Lymphoms

Referenz/Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Ergebnisse (pro 100,000 Einwohner)
Daten aus Deutschland			
[98]	bevölkerungsbezogenes Klinisches Krebsregister (2002 - 2012)	Basis: Bevölkerung von 2 Millionen	0,45 - 0,95
Daten aus anderen europäischen Ländern			
[2], Dänemark	bevölkerungsbezogen (1990 - 2000)	105	0,42 Männer: 0,7; Frauen: 0,2
[99] Italien (Europa)	HAEMACARE Registeranalyse (2000 - 2002)	97.521 mit Lymphomen oder Leukämie	0,45 (95 %-KI 0,42 - 0,48) Männer: 0,6; Frauen: 0,27
HMRN <sup>a</sup> [39], UK	bevölkerungsbezogenes regionales Netzwerk	Basis: 37.630 (hämatologische Neoplasien)	0,9 Männer: 1,1; Frauen: 0,6

Referenz/Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Ergebnisse (pro 100,000 Einwohner)
Daten aus USA			
[100] USA	SEER Daten Analyse (1992 - 2001)	41.127 mit B-Zell Lymphomen	0,51 Männer: 0,84; Frauen: 0,34
[40] USA	SEER Daten Analyse (1992 - 2004)	Basis: 87.166 (NHL)	0,55 Männer: 0,84, Frauen: 0,34
<b>Spannweite der Inzidenz von MCL</b>			<b>0,42 – 0,95</b>
a: 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 &amp; Yorkshire Coast'</i>			

Tabelle 3-10: Anzahl neuerkrankter Patienten (Inzidenz) mit MCL, 2010 - 2020

Jahr	Mittel		Spannweite (niedrig - hoch)	
	Rate pro 100.000	Anzahl (n)	Rate pro 100.000	Anzahl (n)
2010	0,70	576	<b>0,45 - 0,95</b>	370 - 782
2011	0,71	582	0,46 - 0,96	374 - 790
2012	0,72	585	0,46 - 0,97	376 - 794
2013	0,72	586	0,46 - 0,98	377 - 796
<b>2014</b>	<b>0,72</b>	<b>587</b>	<b>0,46 - 0,98</b>	<b>377 - 797</b>
2015	0,72	588	0,46 - 0,98	378 - 798
2016	0,74	598	0,47 - 1,00	384 - 811
2017	0,74	603	0,48 - 1,01	388 - 818
2018	0,75	605	0,48 - 1,01	389 - 822
2019	0,75	607	0,45 - 1,02	365 - 823
2020	0,75	608	0,45 - 1,02	364 - 825
Quelle: Basierend auf den Inzidenzraten aus dem bevölkerungsbezogenem klinische Krebsregister, Regensburg, 2013 [98]. Die altersstandardisierte Inzidenzrate wurde für die beiden Altersgruppen < 65 und ≥ 65 Jahre konstant fortgeschrieben. Die Zunahme der Inzidenz (Neuerkrankungen) basiert auf der demographischen Entwicklung (Zunahme der Altersgruppe ≥ 65 Jahre)				

Die Anzahl der Neuerkrankungen und der Neuerkrankungsraten zwischen 2010 und 2018 wurden auf der Basis einer Gesamtneuerkrankungsrate von 0,70 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Dieser Wert entspricht dem Mittelwert aus der niedrigsten beobachteten Neuerkrankungsrate von 0,45 pro 100.000 Einwohner und der höchsten beobachteten Neuerkrankungsrate von 0,95 pro 100.000 Einwohner. Die Trendschätzungen basieren auf konstanten altersspezifischen Neuerkrankungsraten. 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 %, siehe Tabelle 3-6) geschätzt. Die Zunahme der Neuerkrankungen berücksichtigt somit demographische Veränderungen wie die deutliche Zunahme der älteren Bevölkerung (≥ 65 Jahre).

Zum Vergleich dieser Vorgehensweise kann die Neuerkrankungsrate auch über die Grundgesamtheit der Non Hodgkin-Lymphome abgeleitet werden. Nur 3,6 % - 4,93 % der NHL gehören zu dem Subtyp MCL (Tabelle 3-11). In der Studie von Anderson [101] betrug der Anteil MCL an NHL 14 %. Diese Studie stammt aus nur einem Zentrum in Locarno/Bellinzona und wird deshalb nicht in die bewertete Spannweite aufgenommen. Ein so hoher Anteil ist in keiner anderen Studie berichtet worden.

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

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Ergebnisse
<b>Daten aus europäischen Ländern</b>			
[4] Niederlande	bevölkerungsbezogenes Register, (1981 - 1989)	NHL	3,7 %
[11] Niederlande	Review (1989 -2007)	NHL, (WHO Klassifikation, 4. Edition)	3,6 %
HMRN <sup>a</sup> [39] UK	retrospektive Analyse (2004 - 2012)	10,150 (NHL)	4,93 %
<b>Spannweite für den Anteil des MCL an NHL</b>			<b>3,6 % - 4,93 %</b>
a: <i>Haematological Malignancy Research Network</i>			

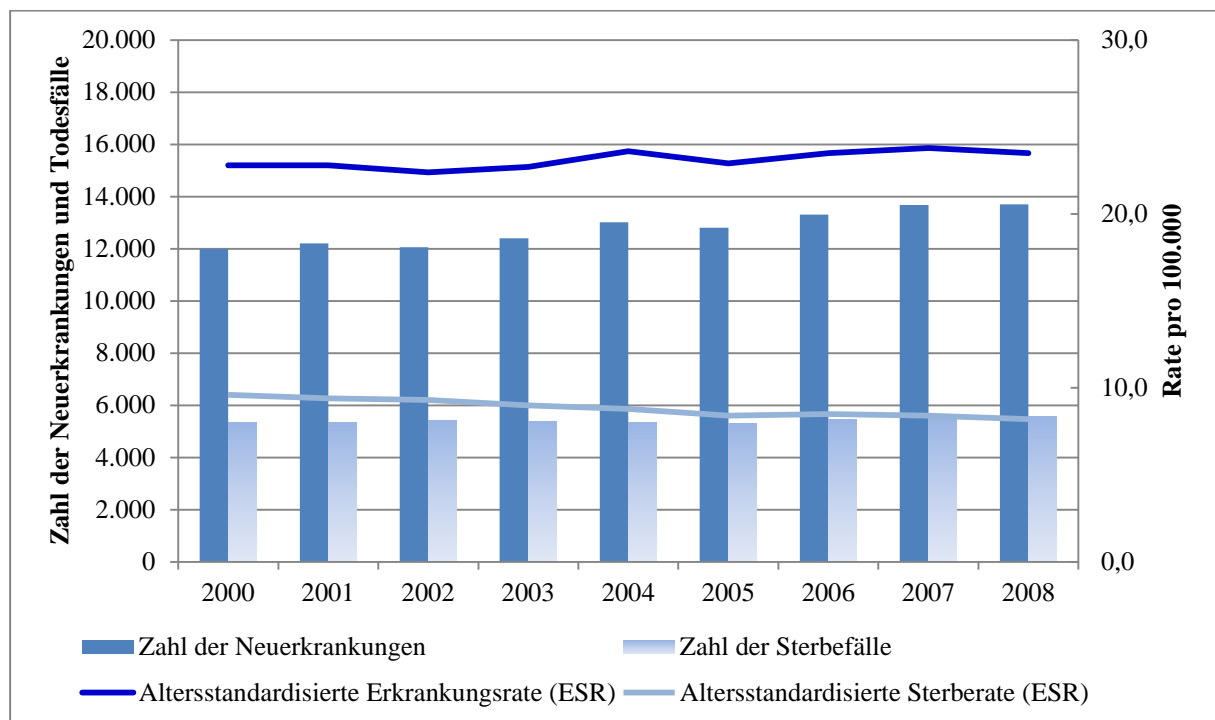
Im nächsten Schritt kann die Anzahl der Neuerkrankungen bzw. die Neuerkrankungsrate des Non Hodgkin-Lymphom (NHL) in Deutschland geschätzt werden, um dann in einem nächsten Schritt die Anzahl der Neuerkrankungen mit MCL auf Basis der Anteile an NHL zu bestimmen.

Zur Bestimmung der Anzahl der Neuerkrankungen bzw. der Inzidenz und der Sterbefälle des NHL in Deutschland wird ein Bericht des RKI [102] für die Jahre 2000 - 2008 als Hauptquelle herangezogen. So erkrankten zum Beispiel in dem Jahr 2008 insgesamt 13.700 Menschen (7.270 Männer und 6.430 Frauen) in Deutschland neu an einem NHL (Tabelle 3-12). Die Neuerkrankungen entsprachen einer Neuerkrankungsrate von 23,5 pro 100.000 Personen. Im gleichen Jahr sind 5.584 Sterbefälle (2.926 Männer und 2.658 Frauen) aufgrund eines NHL gemeldet worden (Abbildung 3) [102].

Tabelle 3-12: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Non Hodgkin-Lymphome in Deutschland

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	<b>13.700</b>
Rate pro 100.000	22,8	22,8	22,4	22,7	23,6	22,9	23,5	23,8	<b>23,5</b>
Frauen (n)	6.080	6.050	5.920	6.090	6.340	6.180	6.220	6.430	<b>6.430</b>
Rate pro 100.000	9,7	9,5	9,4	9,6	10,0	9,6	9,7	9,9	<b>9,8</b>
Männer (n)	5.920	6.150	6.140	6.310	6.670	6.630	7.090	7.250	<b>7.270</b>
Rate pro 100.000	13,1	13,3	13,0	13,1	13,6	13,3	13,8	13,9	<b>13,7</b>
Sterbefälle (n)	5.348	5.325	5.421	5.363	5.355	5.316	5.466	5.474	<b>5.584</b>
Rate pro 100.000	9,6	9,4	9,3	9,0	8,8	8,4	8,5	8,4	<b>8,2</b>
Frauen (n)	2.698	2.643	2.713	2.679	2.697	2.597	2.734	2.598	<b>2.658</b>
Rate pro 100.000	3,8	3,7	3,7	3,6	3,5	3,3	3,4	3,2	<b>3,1</b>
Männer (n)	2.650	2.682	2.708	2.684	2.658	2.719	2.732	2.876	<b>2.926</b>
Rate pro 100.000	5,8	5,7	5,6	5,4	5,3	5,1	5,1	5,2	<b>5,1</b>

Quelle: [102]



Quelle: [102]

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

Die Erkrankungsraten steigt mit dem Alter an und liegt bei Männern unwesentlich höher als bei Frauen. Ebenso verhält es sich bei den Sterberaten. Diese ist bei Männern sowie bei Frauen zwischen 2000 und 2008 relativ konstant geblieben [102].

Tabelle 3-13: Anzahl neuerkrankter Patienten (Inzidenz) mit NHL und Anteil mit MCL, 2010 – 2018

Jahr	mittel			Spannweite (niedrig – hoch)	
	Neuerkrankungen NHL	Rate (%) MCL-Anteil an NHL	Anzahl Neuerkrankungen	Rate (%) MCL-Anteil an NHL	Anzahl (n)
2010	<b>13.662</b>	<b>4,08</b>	<b>557</b>	<b>3,6 - 4,93</b>	<b>492 - 674</b>
2011	13.801	4,08	563	3,6 - 4,93	497 - 680
2012	13.870	4,08	566	3,6 - 4,93	499 - 684
2013	13.905	4,08	567	3,6 - 4,93	501 - 686
2014	13.922	4,08	568	3,6 - 4,93	501 - 686
2015	13.939	4,08	569	3,6 - 4,93	502 - 687
2016	14.179	4,08	579	3,6 - 4,93	510 - 699
2017	14.299	4,08	583	3,6 - 4,93	515 - 705
2018	14.359	4,08	586	3,6 - 4,93	517 - 708

Quelle: Basierend auf den in der Literatur identifizierten Anteilen von MCL und NHL (Tabelle 3-11)

### *Anteil der GKV-Patienten*

Die Anzahl der GKV-Versicherten und deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2011, 2012 und 2013 sind in Tabelle 3-14 dargestellt. Nach einer Abnahme der GKV-Versichertenzahl von 2010 auf 2011, konnte danach ein leichter Anstieg verzeichnet werden, während die Gesamtbevölkerung in Deutschland im gleichen Zeitraum stetig abnahm.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland

	2011	2012	2013
Gesamtbevölkerung in Deutschland	80.327.000	80.523.000	80.716.000
GKV-Versicherte	69.609.742	69.716.066	69.854.922
Anteil GKV-Versicherter (%)	86,7 %	86,6 %	86,5 %

Quelle: [103]  
Vom IQWiG empfohlene Quelle: [104]  
Bevölkerungszahlen: [105]

*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  $\geq$  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 einen konstanten Trend in der Neuerkrankungsrate [98].

Sollte sich das Ansprechen, das Progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der zur Verfügung stehenden Erstlinientherapien 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. Durch die Einführung von IMBRUVICA<sup>®</sup> wird ein 10 Monate (22,5 - 12,8 Monate) längeres medianes Gesamtüberleben gegenüber der bislang explizit zugelassenen Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Mantelzell-Lymphom mit Temozolomid erreicht. Somit ist zu erwarten, dass die Prävalenz der Patienten mit MCL zunimmt.

In einer von der Janssen-Cilag GmbH beauftragten Untersuchung wurden durch eine Analyse von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen (aus der Gruppe der Betriebskrankenkassen) Zahlen zur Häufigkeit von MCL-Erkrankungen im Jahr 2012 extrahiert [106]. Dabei wurden in einer Stichprobe von 1.771.225 Versicherten 78 Personen identifiziert, die unabhängig vom medizinischen Versorgungsbereich (d. h. ambulant oder stationär) mindestens einmal die Diagnose Mantelzell-Lymphom nach ICD-10 (C83.1) erhalten hatten. Nach einer Adjustierung zur Korrektur von Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsstruktur der Stichprobe ergab sich eine MCL-Prävalenz von rund 0,0044 %. Die ermittelte Therapiequote im Jahr 2012 betrug 54,6 %. Hochgerechnet auf die Gesamtheit aller GKV-Versicherten ist demnach von einer MCL-Patientenpopulation von 3.169 in der GKV in Deutschland auszugehen [106]. Eine gewisse Unsicherheit ergibt sich hierbei aus dem möglicherweise nicht vollständig repräsentativen Morbiditätsprofil der Betriebskrankenkassen-Stichprobe in Bezug auf die GKV-Gesamtpopulation.

Die Größe der so ermittelten MCL-Patientenpopulation (3.169 in der GKV in Deutschland) liegt im Mittel der Summe der Anzahl der Neuerkrankungen (487 - 961 Patienten) mit MCL und der MCL-Patienten, die noch in Remission aus vorherigen Jahren sind (1.645 - 3.244). Die Summe der inzidenten Patienten und der Patienten in Remission beträgt 2.132 - 4.205 MCL-Patienten.

In Tabelle 3-15 ist die Entwicklung der Anzahl der Neuerkrankungen des MCL und die Prävalenz in Deutschland für die nächsten fünf Jahre aufgezeigt.

Tabelle 3-15: Änderungen der Inzidenz und Prävalenz des MCL in Deutschland über die nächsten fünf Jahre

Jahr	Inzidenz (Anzahl Neuerkrankungen) des MCL (Mittelwert)	Prävalenz der MCL (Mittelwert)	Prävalenz MCL (Minimum/Maximum)
2014	568	<b>2.569</b>	<b>2.333 - 2.986</b>
2015	569	2.572	2.336 - 2.989
2016	579	2.652	2.409 - 3.076
2017	583	2.812	2.554 - 3.262
2018	586	3.052	2.772 - 3.540
2019	590	3.372	3.062 - 3.912

Nach der Analyse von Alba und Pisch [106] erhielten 1.730 der nach Alter und Geschlecht adjustierten und auf die Gesamtheit aller GKV-Versicherten hochgerechneten MCL-Patientenpopulation im Jahr 2012 eine chemotherapeutische Behandlung. Bei ca. 40 % der MCL-Patienten konnten weitere onkologische Ko-Erkrankungen identifiziert werden. Aus den Kassendaten lässt sich nicht genau ableiten, wie viele der MCL diagnostizierten Patienten eine chemotherapeutische Erkrankung aufgrund von MCL bekommen hatten und nicht wegen der onkologischen Ko-Diagnose. Insofern ist die Anzahl an Patienten mit Chemotherapie im Jahr 2012 nicht repräsentativ für die Patienten mit MCL.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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](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 3-16: 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	915 (808 - 1.102)	791 (699 - 953)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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.*

### **Überleben, Prävalenz, Zielpopulation**

Die Prävalenz spielt für die Bestimmung der Zielpopulation zunächst keine Rolle, da nur diejenigen Patienten bestimmt werden müssen, die eine Erstlinientherapie erhalten haben und sodann diejenigen, die nicht auf diese Erstlinientherapie ausreichend angesprochen haben (kein vollständiges oder partielles Ansprechen). Diese Patienten repräsentieren den refraktären Patientenpool nach Erstlinientherapie. In einem nächsten Schritt müssen diejenigen Patienten noch bestimmt werden, die nach einem vollständigen Ansprechen in dem Beobachtungsjahr eine Progression bzw. ein Rezidiv erleiden. Diese Patienten repräsentieren den rezidierten Patientenpool nach Erstlinientherapie.

Zur Bestimmung der Zielpopulation (Patienten mit refraktärem und/oder rezidiertem MCL) muss zunächst „refraktär“ definiert werden. Es gibt keine standardisierten Kriterien zur Definition des refraktären MCL, es sind jedoch Ansprechkriterien für die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) sowie für NHL entwickelt worden [107]. Diesen Kriterien folgend kann ein refraktäres MCL als Therapieversagen (kein partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR), oder Progression innerhalb von sechs Monaten der letzten antileukämischen Therapie) definiert werden.

Die finale Zielpopulation errechnet sich aus der Summe der nach Erstlinientherapie refraktären und rezidierten MCL-Patienten.

Für die Berechnung der Zielpopulation wird angenommen, dass alle MCL-Patienten in Stadium III/IV eine Erstlinientherapie gemäß den deutschen Leitlinien [61] für MCL erhalten (Abbildung 2). Die Ansprechraten (OR und CR), die Raten des Progressionsfreien Überlebens (PFS) und die Gesamtüberlebensraten (OS) der relevanten Erstlinientherapien sind aus klinischen Studien entnommen worden (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8).

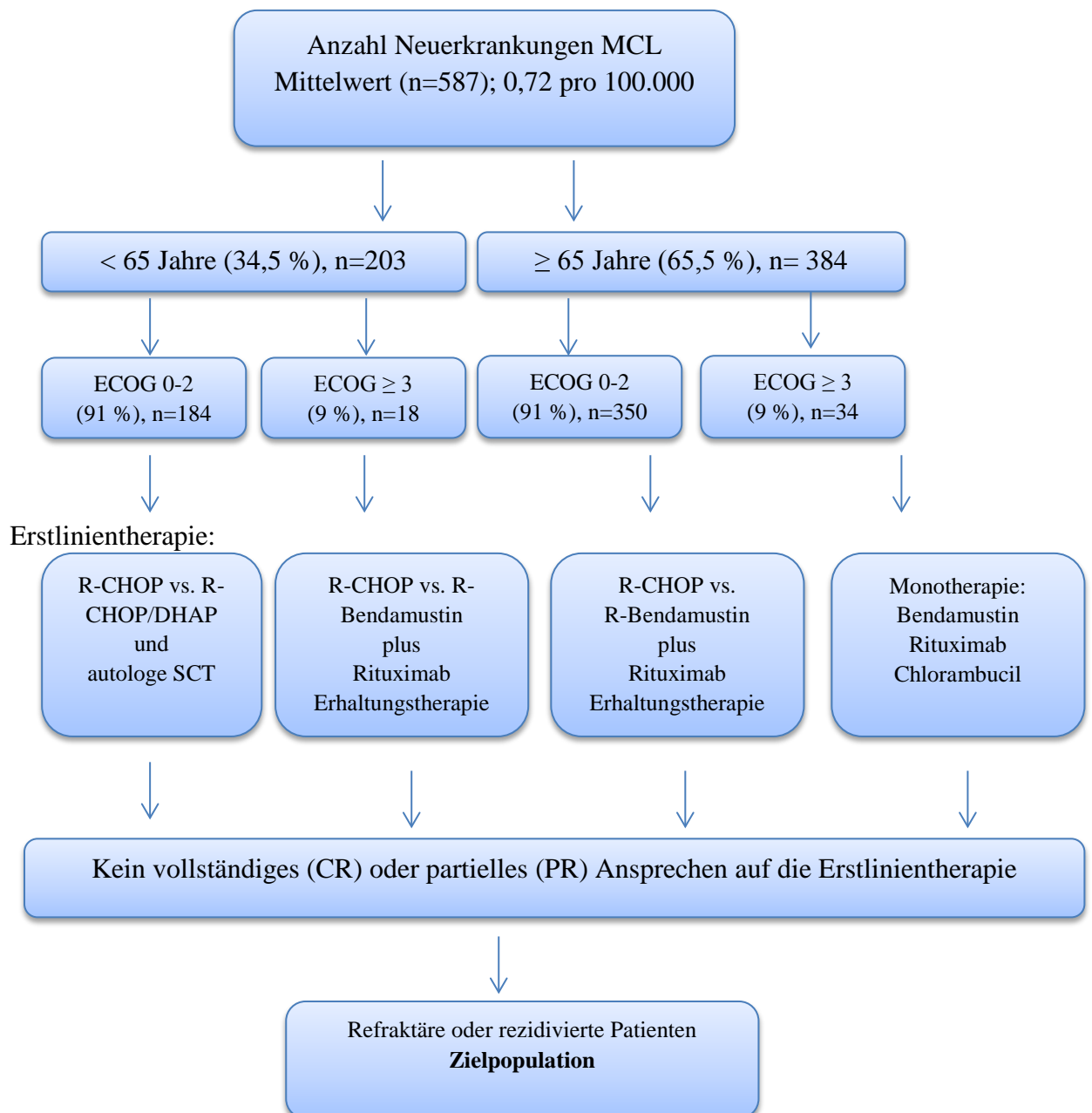
Da verlässliche Daten zur Erstlinientherapie für Patienten im Stadium I und Stadium II zum Zeitpunkt dieser Analyse, bis auf die schwedische Studie von Abrahamson et al. [38] abgesehen, nicht identifiziert werden konnten, wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit einer Erstlinientherapie behandelt werden. Der Anteil der Patienten mit Stadium I und Stadium II liegt in europäischen Studien bei ca. 82 % (Tabelle 3-4).



Dieser Anteil aller Neuerkrankungen erhält unter Umständen nicht sofort eine Erstlinientherapie, würde aber im Laufe der Zeit eine Progression erfahren und dann eine Erstlinientherapie erhalten. Weitere Daten sind nicht identifiziert worden.

Berücksichtigt man, dass es 69.854.922 GKV-Versicherte in Deutschland gibt (entspricht 86,5% der Bevölkerung basierend auf 80.716.000 Einwohnern in Deutschland) beläuft sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 791 (699 - 953) Patienten.

### *Herleitung der Zielpopulation nach Erstlinientherapie*



Quelle: [61]

Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation nach Erstlinientherapie

Tabelle 3-17: Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL), 2014

	Mittelwert (n)	Minimum (n)	Maximum (n)	Referenz/Tabelle
1.) Anzahl der Neuerkrankungen mit MCL (Basis: Inzidenzraten pro 100.000)	<b>568</b> (0,72)	<b>501</b> (0,46)	<b>686</b> (0,98)	Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10
2.) Verteilung nach Alter, <i>davon</i> :				
2.1) < 65 Jahre (34,5 %)	196	173	237	Tabelle 3-6
2.2) ≥ 65 Jahre (65,5 %)	372	328	450	
3.) Patienten < 65 Jahre, ECOG PS 0-2 (31,4 %)	<b>178</b>	<b>157</b>	<b>216</b>	Tabelle 3-2
3.1 Anteil von 3)				
<b>Erstlinientherapie: R-CHOP + aSZT (50 %)</b>	89	79	108	
Gesamtansprechen (OR) - 92 % [8]	82	72	99	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen Jahren ( <i>Basis: PFS 29 Monate</i> ) [8]	198	175	240	
refraktäre Patienten	7	6	9	Tabelle 3-7
rezidierte Patienten	82	72	99	
gestorbene Patienten (5-Jahres Gesamtüberleben: 59 %)	7	6	9	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, nach R-CHOP+aSZT</b>	<b>82</b>	<b>71</b>	<b>99</b>	
3.2 Anteil von 3)				
<b>Erstlinientherapie: R-CHOP/DHAP+ aSZT – 50 %</b>	89	79	108	
Gesamtansprechen (OR) - 92,5 % [58]	82	73	100	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen Jahren ( <i>Basis: PFS 67 Monate</i> ) [58]	461	406	557	
refraktäre Patienten	7	6	8	Tabelle 3-7
rezidierte Patienten	83	73	100	
gestorbene Patienten (6-Jahres Gesamtüberleben: 70 %)	4	4	5	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, nach R-CHOP/DHAP+aSZT</b>	<b>85</b>	<b>75</b>	<b>102</b>	

	Mittelwert (n)	Minimum (n)	Maximum (n)	Referenz/Tabelle
4.) Patienten < 65 Jahre, ECOG PS $\geq$ 3 (3,1 %)	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	
4.1 Anteil von 4)				
<b>Erstlinientherapie: R-CHOP+R Erhaltung - 50 %</b>	9	8	11	Tabelle 3-8
Gesamtansprechen (OR) - 92,5 % [13, 59]	8	7	10	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen Jahren (Basis: PFS 21,6 Monate) [13, 59]	15	13	18	
refraktäre Patienten	1	1	1	
rezidierte Patienten	8	7	10	
gestorbene Patienten (5-Jahres Gesamtüberleben 59 %)	1	1	1	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, nach R-CHOP+R Erhaltung</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	
4.2 Anteil von 4)				
<b>Erstlinientherapie: R-Bendamustin – 50 %</b>	9	8	11	Tabelle 3-8
Gesamtansprechen (OR) - 93,5 % [59, 82]	8	7	10	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen Jahren (Basis: PFS 35,4 Monate) [59, 82]	15	13	18	
refraktäre Patienten (100 %-OR=7,5 %)	1	1	1	
rezidierte Patienten	8	7	10	
gestorbene Patienten (5-Jahres Gesamtüberleben: 83 %)	0	0	0	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, nach R-Bendamustin</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	
5.) Patienten $\geq$ 65 Jahre, ECOG PS 0-2	<b>339</b>	<b>299</b>	<b>409</b>	
5.1 Anteil von 5)				
<b>Erstlinientherapie: R-CHOP+R Erhaltung – 50 %</b>	169	149	205	Tabelle 3-8
Gesamtansprechen (OR) – 92,5 % [13, 59]	157	138	189	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen (Basis: PFS 21,6 Monate) [13, 59]	281	248	340	
refraktäre Patienten	13	11	15	
rezidierte Patienten	157	138	189	
gestorbene Patienten (5-Jahres Gesamtüberleben: 59 %)	14	12	17	
Tod während der ersten Remission (10 %)	17	15	20	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, nach R-CHOP+R Erhaltung</b>	<b>138</b>	<b>122</b>	<b>167</b>	

	Mittelwert (n)	Minimum (n)	Maximum (n)	Referenz/Tabelle
5.2 Anteil von 5)				
<b>Erstlinientherapie: R-Bendamustin+R Erhaltung - 50 %</b>	169	149	205	Tabelle 3-8
Gesamtansprechen (OR) - 93,5 % [59, 82]	158	140	191	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen Jahren (Basis: PFS 35,4 Monate) [59, 82]	467	412	564	
refraktäre Patienten	11	10	13	
rezidierte Patienten	158	140	191	
gestorbene Patienten (5-Jahres Gesamtüberleben: 83 %)	6	5	7	
Tod während der ersten Remission (10 %)	17	15	20	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, nach R-Bendamustin+R Erhaltung</b>	<b>147</b>	<b>129</b>	<b>177</b>	
6.) Patienten $\geq$ 65 Jahre, ECOG PS $\geq$ 3 (5,9 %)	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	
6.1 Anteil von 6)				
<b>Erstlinientherapie: Monotherapien: Bendamustin, Rituximab oder Chlorambucil – 100 %</b>	33	30	40	Tabelle 3-8
Gesamtansprechen (OR) - 70,7 % (60 % - 88 %) [54, 108]	24	21	29	
Patienten, noch in Remission aus vorherigen Jahren (Basis: PFS: 18 Monate) [54, 108]	35	31	43	
refraktäre Patienten	10	9	12	
rezidierte Patienten	24	21	29	
gestorbene Patienten (2-Jahres Gesamtüberleben: 72,5 %)	5	4	6	
<b>Gesamtanzahl refraktäre/rezidierte Patienten, Monotherapie</b>	<b>26</b>	<b>22</b>	<b>31</b>	
<b>Gesamtanzahl Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL</b>	<b>347</b>	<b>306</b>	<b>420</b>	Summe aus refraktären und rezidierten Patienten (Punkt 4 - 7)
<b>7. jährliche zusätzliche Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden (ohne Jahr 1)</b>				
7.1 in Remission (<65, ECOG 0-2, R-CHOP+SCT): 116; PFS 2,4 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	7	7	9	
7.2 in Remission (<65, ECOG 0-2, R-CHOP/DHAP +SCT): 378; PFS 5,6 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	53	48	62	

	<b>Mittelwert (n)</b>	<b>Minimum (n)</b>	<b>Maximum (n)</b>	<b>Referenz/Tabelle</b>
7.3 in Remission (<65, ECOG $\geq$ 3, R-CHOP): 6; PFS 1,8 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	3	3	4	
7.4 in Remission (<65, ECOG $\geq$ 3, R-B): 16; PFS: 3 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	3	3	3	
7.5 in Remission (<65, ECOG $\geq$ 3, R-B): 125; PFS: 1,8 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	62	55	75	
7.6 in Remission ( $\geq$ 65, ECOG 0-2, R-B): 309; PFS: 3 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	103	91	124	
7.7 in Remission ( $\geq$ 65, ECOG $\geq$ 3, Monotherapien): 35; PFS: 1,5 Jahre; durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1:	22	20	24	
<b>jährliche zusätzliche Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden (ohne Jahr 1)</b>	<b>254</b>	<b>226</b>	<b>303</b>	Summe aus Punkt 7.1 bis 7.7
<b>Summe - Refraktär / Patienten mit Rückfall nach Erstlinientherapie</b>	<b>601</b>	<b>532</b>	<b>723</b>	<b>Summe Gesamtanzahl Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL (Summe aus Punkt 4-7) und jährliche zusätzliche Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden (ohne Jahr 1) (Summe aus Punkt 7.1 bis 7.7)</b>
8. refraktär / Patienten mit Rückfall im ersten Jahr nach Zweitlinientherapie	230	202	278	
9. jährliche Patienten, aus vorherigen Jahren mit Rückfall nach Zweitlinie	84	74	101	
<b>Summe - Refraktär / Patienten mit Rückfall nach Zweitlinientherapie</b>	<b>314</b>	<b>276</b>	<b>379</b>	<b>Summe Refraktär / Patienten mit Rückfall im ersten Jahr nach Zweitlinientherapie (Punkt 8.) und Jährliche Patienten, aus vorherigen Jahren mit Rückfall nach Zweitlinie(Punkt 9.)</b>
<b>Summe - Refraktär / Patienten mit Rückfall nach Erstlinientherapie</b>	<b>601</b>	<b>532</b>	<b>723</b>	
<b>Summe - Refraktär / Patienten mit Rückfall nach Zweitlinientherapie</b>	<b>314</b>	<b>276</b>	<b>379</b>	
<b>Zielpopulation</b>	<b>915</b>	<b>808</b>	<b>1.102</b>	

## Herleitung der Zielpopulation

### Teil 1:

Das hier beschriebene Modell zur Herleitung der Zielpopulation basiert auf der Inzidenz der MCL. Zunächst werden die Patienten je nach Alter und ECOG PS in verschiedene Therapieoptionen eingeteilt. Den jeweiligen Optionen liegen jeweilige Annahmen zum Gesamtansprechen (OR), zum Progressionsfreien Überleben (PFS), zum Gesamtüberleben (OS) und zum Tod während der ersten Remission (10 %) zugrunde. Die Werte sind jeweils den entsprechenden Zeilen des Modells zu entnehmen.

Das Gesamtansprechen errechnet sich als prozentualer Anteil aus der Gesamtpopulation der jeweiligen Therapieoption.

Patienten noch in Remission aus vorherigen Jahren ergeben sich -basierend auf dem PFS- aus dem Produkt der angegebenen Monate umgerechnet in Jahre und denjenigen Patienten, die ein Gesamtansprechen (OR) hatten.

Die refraktären Patienten errechnen sich aus  $(100\% - \text{Anteil Patienten mit OR in der jeweiligen Therapie})$  multipliziert mit denjenigen Patienten, die sich insgesamt in der Therapieoption befinden.

Patienten mit Rezidiv aus vorherigen Jahren berechnen sich aus dem Quotient Patienten mit Remission aus vorherigen Jahren und dem Anteil in Jahren an Patienten mit Remission.

Der Anteil der verstorbenen Patienten errechnet sich aus der Gesamtzahl Patienten in der jeweiligen Therapieoption multipliziert mit  $(100\% - \text{OS})$  dividiert durch die Anzahl der Jahre, in denen das Gesamtüberleben angegeben ist.

Die Gesamtzahl der in der jeweiligen Therapie refraktären/rezidierten Patienten ist die Summe aus refraktären und rezidierten Patienten abzüglich der Verstorbenen. Bei denjenigen Therapieoptionen, bei denen der Tod während der Remission berücksichtigt wird, verringert sich die Gesamtzahl der in der jeweiligen Therapie refraktären/rezidierten Patienten zusätzlich um die Anzahl der toten Patienten während der Remission.

Die Gesamtanzahl Patienten mit refraktärem/ rezidiertem MCL ist die Summe aus den sich jeweils aus den Therapieoptionen ergebenden refraktären/rezidierten Patienten.

## Teil 2:

Die jährlichen zusätzlichen Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden (ohne Jahr 1), ergeben sich aus dem je Therapieoption berechneten Wert. Die Werte wurden wie folgt ermittelt:

1. Je Therapieoption wurden die Gesamtanzahl Patienten in Remission aus vorherigen Jahren verringert um diejenigen Patienten mit Rezidiv aus vorherigen Jahren. Das entspricht denjenigen Patienten in Remission Jahr 1.
2. Die Patienten in Remission Jahr 1 (Ergebnis aus 1.) wurde dividiert durch das PFS (in Jahren). Man erhält die Anzahl der Patienten mit Rückfall Jahr 1.
3. Für das Folgejahr wurde zunächst die Differenz gebildet aus den sich im Vorjahr in Remission befindenden Patienten abzüglich der Patienten mit Rückfall aus dem Vorjahr.
4. Analog werden die Patienten in Remission und mit Rückfall in den folgenden Jahren berechnet, solange, bis alle Patienten auf die Jahre verteilt sind.
5. Die Summe der Patienten mit Rückfall wird dividiert durch die Anzahl der Jahre auf die sie sich verteilen.

Je Therapieoption wurde so ein Wert ermittelt.

## Teil 3:

Aus den Refraktären oder Patienten mit Rückfall im ersten Jahr nach Erstlinientherapie und den jährlich zusätzlichen Patienten aus vorherigen Jahren, die im aktuellen Jahr einen Rückfall erleiden (ohne Jahr 1) ergibt sich Summe - Refraktär / Patienten mit Rückfall nach Zweitlinientherapie.

Auf diesem Ergebnis fußt die Berechnung für die weiteren Patienten.

## Teil 4:

Die Annahmen für die weitere Therapielinie je Therapieoption wurden wie folgt getroffen und die aufgeführten Werte analog Teil 1 und Teil 2 berechnet:

Tabelle 3-18: Annahmen für die weitere Therapielinie je Therapieoption, 2014

<b>A: &lt;65, ECOG PS 0-2, R-CHOP+aSCT</b>	<b>15,7 % (= 31,4 %*50 %)</b>
Gesamtansprechen [109, 90, 110, 89]	77,2 %
Refraktär (n)	26
Patienten noch in Remission (n)	120
Patienten mit <i>Relapse</i> (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)	40
Dauer (Monate) – PFS	1,4
gestorben (5-Jahres Überleben: 50 %) (n)	23

<b>B: &lt;65, ECOG 0-2, R-CHOP/DHAP+SCT</b>	15,7 % (= 31,4 %*50 %)
Gesamtansprechen [109, 90, 110, 89]	77,2 %
Refraktär (n)	26
Patienten noch in Remission (n)	120
<b>Patienten mit Relapse (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)</b>	40
Dauer (Monate) – PFS	1,4
gestorben (5-Jahres Überleben: 50 %) (n)	23
<b>C: &lt;65, ECOG PS ≥ 3, R-CHOP</b>	1,6 % (= 3,1 %*50 %)
Gesamtansprechen	42 %
Refraktär (n)	6
Patienten noch in Remission (n)	0
<b>Patienten mit Relapse (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)</b>	5
Dauer (Monate) – PFS	7,1
gestorben (OS 14 Monate) (n)	9
<b>D: &lt;65, ECOG PS ≥ 3, R-B</b>	1,6 % (= 3,1 %*50 %)
Gesamtansprechen	42 %
Refraktär (n)	6
Patienten noch in Remission (n)	0
<b>Patienten mit Relapse (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)</b>	5
Dauer (Monate) – PFS	7,1
gestorben (OS 14 Monate) (n)	9
<b>E: ≥ 65, ECOG PS 0-2, R-CHOP</b>	29,8 % (= 59,6 %*50 %)
Gesamtansprechen [109, 90, 110, 89]	77,2 %
Refraktär (n)	49
Patienten noch in Remission (n)	229
<b>Patienten mit Relapse (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)</b>	76
Dauer (Monate) – PFS	1,4
gestorben (5-Jahres Überleben: 50%) (n)	43
<b>F: ≥ 65, ECOG PS 0-2, R-B</b>	29,8 % (= 59,6 %*50 %)
Gesamtansprechen [109, 90, 110, 89]	77,2 %
Refraktär (n)	49
Patienten noch in Remission (n)	229
<b>Patienten mit Relapse (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)</b>	76



Dauer (Monate) – PFS	<b>1,4</b>
gestorben (2-Jahre: 60 % [89] und (73 % [109]) (n)	43
<b>G: ≥ 65, ECOG PS ≥ 3, Monotherapien</b>	5,9 %
Gesamtansprechen	42 %
Refraktär (n)	<b>25</b>
Patienten noch in Remission (n)	0
<b>Patienten mit Relapse (auf Basis von PFS); durchschnittlich in den Folgejahren nach Jahr 1 (n)</b>	<b>18</b>
Dauer (Monate) – PFS	<b>7,1</b>
gestorben (OS 14 Monate) (n)	37

Zur Berechnung aller refraktären Patienten und Patienten mit Rückfall werden diejenigen Patienten aus den jeweiligen Therapieoptionen aufsummiert, die refraktär sind oder einen Rückfall hatten. Hiervon wird die Summe der verstorbenen Patienten aus allen Therapieoptionen abgezogen. Somit ergeben sich alle refraktären Patienten und Patienten mit Rückfall im ersten Jahr nach Zweitlinientherapie.

Die Anzahl der jährlichen Patienten aus vorherigen Jahren mit Rückfall nach Zweitlinientherapie ermittelt sich analog zu Teil 2 mit den in Teil 4 angegebenen Werten.

#### Teil 5

Die Zielpopulation ergibt sich aus denjenigen Patienten, die refraktär sind oder einen Rückfall nach Erstlinien- und Zweitlinientherapie erleiden.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	nicht quantifizier- bar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“	<b>791 (699 - 953)</b>

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Das Ausmaß des in Modul 4 dargelegten Zusatznutzens gilt für die gesamte Zielpopulation in der GKV in Höhe von 792 Patienten mit einer Spanne von 699 - 953.

### **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.*

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.

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.

- Einschlusskriterien: deutsche und englische Literatur, genaue Angaben der Methoden, des Patientenkollektivs, Zeiträume der Erhebung/Studie, angegebene Definitionen der Variablen, wie z. B. Stadien, ECOG PS, Therapien.
- Schlüsselwörter: 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.
- Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Homepage des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2012 [103], sowie die vom IQWiG empfohlene Quelle: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [104] konsultiert.

Für die Identifikation von weiteren Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des Robert Koch-Institutes [102] sowie GLOBOCAN (2012) [111] konsultiert und das Internet nach weiteren Quellen durchsucht.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

### 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. T. Rüdiger & H. K. Müller-Hermelink 2002. Die WHO-Klassifikation maligner Lymphome. *Radiologe*, 42, 936-42.
2. N. S. Andersen, M. K. Jensen, P. de Nully Brown & C. H. Geisler 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, 401-8.
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, 3909-18.
4. G. A. Velders, J. C. Kluin-Nelemans, C. J. De Boer, J. Hermans, E. M. Noordijk, E. Schuurin, M. H. Kramer, W. A. Van Deijk, J. B. Rahder, P. M. Kluin & J. H. Van Krieken 1996. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14, 1269-74.
5. M. Dreyling, W. Hiddemann & M. C. L. Network European 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*, 542-51.
6. L. H. Argatoff, J. M. Connors, R. J. Klasa, D. E. Horsman & R. D. Gascoyne 1997. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*, 89, 2067-78.
7. A. Herrmann, E. Hoster, T. Zwingers, G. Brittinger, M. Engelhard, P. Meusers, M. Reiser, R. Forstpointner, B. Metzner, N. Peter, B. Wormann, L. Trumper, M. Pfreundschuh, H. Einsele, W. Hiddemann, M. Unterhalt & M. Dreyling 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, 511-8.
8. E. Hoster, M. Dreyling, W. Klapper, C. Gisselbrecht, A. van Hoof, H. C. Kluin-Nelemans, M. Pfreundschuh, M. Reiser, B. Metzner, H. Einsele, N. Peter, W. Jung, B. Wormann, W. D. Ludwig, U. Dührsen, H. Eimermacher, H. Wandt, J. Hasford, W. Hiddemann, M. Unterhalt, Group German Low Grade Lymphoma Study & Network European Mantle Cell Lymphoma 2008. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 111, 558-65.
9. H. A. Leitch, R. D. Gascoyne, M. Chhanabhai, N. J. Voss, R. Klasa & J. M. Connors 2003. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 14, 1555-61.
10. C. Sarkozy, C. Terre, F. Jardin, I. Radford, C. Roche-Lestienne, D. Penther, C. Bastard, S. Rigau, S. Pilorge, F. Morschhauser, D. Bouscary, R. Delarue, H. Farhat, P. Rousselot, O. Hermine, H. Tilly, S. Chevret & S. Castaigne 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, 106-16.

11. S. van de Schans 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.
12. C. Nickenig, M. Dreyling, E. Hoster, M. Pfreundschuh, L. Trumper, M. Reiser, H. Wandt, E. Lengfelder, M. Unterhalt, W. Hiddemann & Group German Low-Grade Lymphoma Study 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, 1014-22.
13. G. Lenz, M. Dreyling, E. Hoster, B. Wormann, U. Duhrsen, B. Metzner, H. Eimermacher, A. Neubauer, H. Wandt, H. Steinhauer, S. Martin, E. Heidemann, A. Aldaoud, R. Parwaresch, J. Hasford, M. Unterhalt & W. Hiddemann 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, 1984-92.
14. M. Dreyling, G. Lenz, E. Hoster, A. Van Hoof, C. Gisselbrecht, R. Schmits, B. Metzner, L. Truemper, M. Reiser, H. Steinhauer, J. M. Boiron, M. A. Boogaerts, A. Aldaoud, V. Silingardi, H. C. Kluin-Nelemans, J. Hasford, R. Parwaresch, M. Unterhalt & W. Hiddemann 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, 2677-84.
15. P. Jares & E. Campo 2008. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*, 142, 149-65.
16. P. Jares, D. Colomer & E. Campo 2007. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nature reviews. Cancer*, 7, 750-62.
17. I. Salaverria, A. Zettl, S. Bea, V. Moreno, J. Valls, E. Hartmann, G. Ott, G. Wright, A. Lopez-Guillermo, W. C. Chan, D. D. Weisenburger, R. D. Gascoyne, T. M. Grogan, J. Delabie, E. S. Jaffe, E. Montserrat, H. K. Muller-Hermelink, L. M. Staudt, A. Rosenwald & E. Campo 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, 1216-22.
18. P. Jares, D. Colomer & E. Campo 2012. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *The Journal of clinical investigation*, 122, 3416-23.
19. P. Fernberg, G. Edgren, J. Adami, A. Ingvar, R. Bellocco, G. Tufveson, P. Hoglund, A. Kinch, J. F. Simard, E. Baecklund, B. Lindelof, Y. Pawitan & K. E. Smedby 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, 2472-82.

20. E. A. Engels, E. R. Cho & S. H. Jee 2010. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *The lancet oncology*, 11, 827-34.
21. A. J. Ferreri, R. Dolcetti, S. Magnino, C. Doglioni & M. Ponzoni 2009. Chlamydial infection: the link with ocular adnexal lymphomas. *Nature reviews. Clinical oncology*, 6, 658-69.
22. L. Munksgaard, E. R. Obitz, J. R. Goodlad, M. M. Davidson, D. O. Ho-Yen, S. Hamilton-Dutoit & H. Hjalgrim 2004. Demonstration of B. burgdorferi-DNA in two cases of nodal lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 45, 1721-3.
23. C. Schollkopf, M. Melbye, L. Munksgaard, K. E. Smedby, K. Rostgaard, B. Glimelius, E. T. Chang, G. Roos, M. Hansen, H. O. Adami & H. Hjalgrim 2008. Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 111, 5524-9.
24. E. Aberer, V. Fingerle, N. Wutte, R. Fink-Puches & L. Cerroni 2011. Within European margins. *Lancet*, 377, 178.
25. K. E. Smedby, J. Askling, X. Mariette & E. Baecklund 2008. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas--an update. *Journal of internal medicine*, 264, 514-27.
26. K. E. Smedby, H. Hjalgrim, J. Askling, E. T. Chang, H. Gregersen, A. Porwit-MacDonald, C. Sundstrom, M. Akerman, M. Melbye, B. Glimelius & H. O. Adami 2006. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 51-60.
27. K. Ekstrom Smedby, C. M. Vajdic, M. Falster, E. A. Engels, O. Martinez-Maza, J. Turner, H. Hjalgrim, P. Vineis, A. Seniori Costantini, P. M. Bracci, E. A. Holly, E. Willett, J. J. Spinelli, C. La Vecchia, T. Zheng, N. Becker, S. De Sanjose, B. C. Chiu, L. Dal Maso, P. Cocco, M. Maynadie, L. Foretova, A. Staines, P. Brennan, S. Davis, R. Severson, J. R. Cerhan, E. C. Breen, B. Birmann, A. E. Grulich & W. Cozen 2008. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*, 111, 4029-38.
28. A. Krickler, B. K. Armstrong, A. M. Hughes, C. Goumas, K. E. Smedby, T. Zheng, J. J. Spinelli, S. De Sanjose, P. Hartge, M. Melbye, E. V. Willett, N. Becker, B. C. Chiu, J. R. Cerhan, M. Maynadie, A. Staines, P. Cocco, P. Boffetta & Consortium Interlymph 2008. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 122, 144-54.
29. L. M. Morton, P. Hartge, T. R. Holford, E. A. Holly, B. C. Chiu, P. Vineis, E. Stagnaro, E. V. Willett, S. Franceschi, C. La Vecchia, A. M. Hughes, W. Cozen, S. Davis, R. K. Severson, L. Bernstein, S. T. Mayne, F. R. Dee, J. R. Cerhan & T. Zheng 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, 925-33.
30. L. M. Morton, T. Zheng, T. R. Holford, E. A. Holly, B. C. Chiu, A. S. Costantini, E. Stagnaro, E. V. Willett, L. Dal Maso, D. Serraino, E. T. Chang, W. Cozen, S. Davis, R. K. Severson, L. Bernstein, S. T. Mayne, F. R. Dee, J. R. Cerhan, P. Hartge & Consortium InterLymph 2005. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *The lancet oncology*, 6, 469-76.
31. E. V. Willett, L. M. Morton, P. Hartge, N. Becker, L. Bernstein, P. Boffetta, P. Bracci, J. Cerhan, B. C. Chiu, P. Cocco, L. Dal Maso, S. Davis, S. De Sanjose, K. E. Smedby,

- M. G. Ennas, L. Foretova, E. A. Holly, C. La Vecchia, K. Matsuo, M. Maynadie, M. Melbye, E. Negri, A. Nieters, R. Severson, S. L. Slager, J. J. Spinelli, A. Staines, R. Talamini, M. Vornanen, D. D. Weisenburger, E. Roman & Consortium InterLymph 2008. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 122, 2062-70.
32. P. Fernberg, E. T. Chang, K. Duvefelt, H. Hjalgrim, S. Eloranta, K. M. Sorensen, A. Porwit, K. Humphreys, M. Melbye & K. Ekstrom Smedby 2010. Genetic variation in chromosomal translocation breakpoint and immune function genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer causes & control : CCC*, 21, 759-69.
33. S. S. Wang, S. L. Slager, P. Brennan, E. A. Holly, S. De Sanjose, L. Bernstein, P. Boffetta, J. R. Cerhan, M. Maynadie, J. J. Spinelli, B. C. Chiu, P. L. Cocco, F. Mensah, Y. Zhang, A. Nieters, L. Dal Maso, P. M. Bracci, A. S. Costantini, P. Vineis, R. K. Severson, E. Roman, W. Cozen, D. Weisenburger, S. Davis, S. Franceschi, C. La Vecchia, L. Foretova, N. Becker, A. Staines, M. Vornanen, T. Zheng & P. Hartge 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, 3479-88.
34. J. E. Romaguera, L. J. Medeiros, F. B. Hagemeister, L. E. Fayad, M. A. Rodriguez, B. Pro, A. Younes, P. McLaughlin, A. Goy, A. H. Sarris, N. H. Dang, F. Samaniego, H. M. Brown, H. K. Gagneja & F. Cabanillas 2003. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*, 97, 586-91.
35. A. Salar, N. Juanpere, B. Bellosillo, E. Domingo-Domenech, B. Espinet, A. Seoane, V. Romagosa, E. Gonzalez-Barca, A. Panades, C. Pedro, M. Nieto, E. Abella, F. Sole, A. Ariza, A. Fernandez-Sevilla, C. Besses & S. Serrano 2006. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *The American journal of surgical pathology*, 30, 1274-80.
36. A. Ferrer, F. Bosch, N. Villamor, M. Rozman, F. Graus, G. Gutierrez, S. Mercadal, E. Campo, C. Rozman, A. Lopez-Guillermo & E. Montserrat 2008. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19, 135-41.
37. K. Heining-Mikesch & J. Finke 2006. Mantelzell-Lymphom (MCL). In: D.P. Berger, R. Engelhardt & R. Mertelsmann (eds.) *Das Rote Buch*.
38. A. Abrahamsson, A. Albertsson-Lindblad, P. N. Brown, S. Baumgartner-Wennerholm, L. M. Pedersen, F. D'Amore, H. Nilsson-Ehle, P. Jensen, M. Pedersen, C. H. Geisler & M. Jerkeman 2014. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*, 124, 1288-95.
39. HMRN: Haematological Malignancy Research Network. 2012. *Incidence of haematological malignancies* [Online]. <https://www.hmrn.org/statistics/incidence>.
40. Y. Zhou, H. Wang, W. Fang, J. E. Romaguer, Y. Zhang, K. B. Delasalle, L. Kwak, Q. Yi, X. L. Du & M. Wang 2008. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*, 113, 791-8.
41. R. Chandran, S. K. Gardiner, M. Simon & S. E. Spurgeon 2012. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. *Leukemia & lymphoma*, 53, 1488-93.

42. J. M. Vose 2012. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American journal of hematology*, 87, 604-9.
43. F. Bertoni & M. Ponzoni 2007. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39, 1747-53.
44. S. B. Cogliatti, F. Bertoni, D. R. Zimmermann, S. Henz, T. C. Diss, M. Ghielmini & U. Schmid 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, 320-7.
45. A. Rosenwald, G. Wright, A. Wiestner, W. C. Chan, J. M. Connors, E. Campo, R. D. Gascoyne, T. M. Grogan, H. K. Muller-Hermelink, E. B. Smeland, M. Chiorazzi, J. M. Giltane, E. M. Hurt, H. Zhao, L. Averett, S. Henrickson, L. Yang, J. Powell, W. H. Wilson, E. S. Jaffe, R. Simon, R. D. Klausner, E. Montserrat, F. Bosch, T. C. Greiner, D. D. Weisenburger, W. G. Sanger, B. J. Dave, J. C. Lynch, J. Vose, J. O. Armitage, R. I. Fisher, T. P. Miller, M. LeBlanc, G. Ott, S. Kvaloy, H. Holte, J. Delabie & L. M. Staudt 2003. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer cell*, 3, 185-97.
46. V. Fernandez, O. Salamero, B. Espinet, F. Sole, C. Royo, A. Navarro, F. Camacho, S. Bea, E. Hartmann, V. Amador, L. Hernandez, C. Agostinelli, R. L. Sargent, M. Rozman, M. Aymerich, D. Colomer, N. Villamor, S. H. Swerdlow, S. A. Pileri, F. Bosch, M. A. Piris, E. Montserrat, G. Ott, A. Rosenwald, A. Lopez-Guillermo, P. Jares, S. Serrano & E. Campo 2010. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer research*, 70, 1408-18.
47. C. H. Geisler, A. Kolstad, A. Laurell, R. Raty, M. Jerkeman, M. Eriksson, M. Nordstrom, E. Kimby, A. M. Boesen, H. Nilsson-Ehle, O. Kuittinen, G. F. Lauritzen, E. Ralfkiaer, M. Ehinger, C. Sundstrom, J. Delabie, M. L. Karjalainen-Lindsberg, P. Brown, E. Elonen & Group Nordic Lymphoma 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, 1530-3.
48. B. D. Shah, P. Martin & E. M. Sotomayor 2012. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 19, 227-35.
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2010 [Zugriff: 06.11.2013]. *Temsirolimus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (terminated appraisal)* [Online]. [www.nice.org.uk/ta207](http://www.nice.org.uk/ta207).
50. Alberta-Provincial-Hematology-Tumour-Team. 2012 [Zugriff: 9.11.2013]. *Lymphoma (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002; Version 8)* [Online]. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
51. D. Caballero, E. Campo, A. Lopez-Guillermo, A. Martin, R. Arranz-Saez, E. Gine, A. Lopez, E. Gonzalez-Barca, M. A. Canales, M. Gonzalez-Diaz & A. Orfao 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, 1151-79.
52. M. Dreyling, C. Thieblemont, A. Gallamini, L. Arcaini, E. Campo, O. Hermine, J. C. Kluin-Nelemans, M. Ladetto, S. Le Gouill, E. Iannitto, S. Pileri, J. Rodriguez, N. Schmitz, A. Wotherspoon, P. Zinzani & E. Zucca 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, 857-77.
53. C.T. Kouroukis, Rumble, R.B., Kuruvilla, J., Crump, M., Herst, J., Hamm, C. 2012 [Zugriff: 9.11.2013]. *Stem Cell Transplantation in Lymphoma*. [Online]. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=258893>.
  54. P. McKay, M. Leach, R. Jackson, G. Cook, S. Rule & Haematology British Committee for Standards in 2012. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*, 159, 405-26.
  55. R. Griffiths, J. Mikhael, M. Gleeson, M. Danese & M. Dreyling 2011. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood*, 118, 4808-16.
  56. H. Schulz, J. F. Bohlius, S. Trelle, N. Skoetz, M. Reiser, T. Kober, G. Schwarzer, M. Herold, M. Dreyling, M. Hallek & A. Engert 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, 706-14.
  57. H. C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O. Hermine, J. Walewski, M. Trneny, C. H. Geisler, S. Stilgenbauer, C. Thieblemont, U. Vehling-Kaiser, J. K. Doorduijn, B. Coiffier, R. Forstpointner, H. Tilly, L. Kanz, P. Feugier, M. Szymczyk, M. Hallek, S. Kremers, G. Lepeu, L. Sanhes, J. M. Zijlstra, R. Bouabdallah, P. J. Lugtenburg, M. Macro, M. Pfreundschuh, V. Prochazka, F. Di Raimondo, V. Ribrag, M. Uppenkamp, M. Andre, W. Klapper, W. Hiddemann, M. Unterhalt & M. H. Dreyling 2012. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 367, 520-31.
  58. O. Hermine, E. Hoster & J. Walewski 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*.
  59. M. J. Rummel, N. Niederle, G. Maschmeyer, G. A. Banat, U. von Grunhagen, C. Losem, D. Kofahl-Krause, G. Heil, M. Welslau, C. Balser, U. Kaiser, E. Weidmann, H. Durk, H. Ballo, M. Stauch, F. Roller, J. Barth, D. Hoelzer, A. Hinke, W. Brugger & Lymphomas Study group indolent 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, 1203-10.
  60. I.W. Flinn, R.H. van der Jagt & B.S. Kahl 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*.
  61. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). 2012 [Abfrage 28.03.2014]. *Leitlinie - Mantelzell-Lymphom* [Online]. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>.

62. F. Hitz, M. Bargetzi, S. Cogliatti, A. Lohri, C. Taverna, C. Renner & U. Mey 2013. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss medical weekly*, 143, w13868.
63. H. Samaha, C. Dumontet, N. Ketterer, I. Moullet, C. Thieblemont, F. Bouafia, E. Callet-Bauchu, P. Felman, F. Berger, G. Salles & B. Coiffier 1998. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*, 12, 1281-7.
64. M. Bernard, R. W. Tsang, L. W. Le, D. C. Hodgson, A. Sun, W. Wells, V. Kukreti, J. Kuruvilla, M. Crump & M. K. Gospodarowicz 2013. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. *Leukemia & lymphoma*, 54, 261-7.
65. F. Bosch, A. Lopez-Guillermo, E. Campo, J. M. Ribera, E. Conde, M. A. Piris, T. Vallespi, S. Woessner & E. Montserrat 1998. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer*, 82, 567-75.
66. M. E. Williams & J. J. Densmore 2005. Biology and therapy of mantle cell lymphoma. *Current opinion in oncology*, 17, 425-31.
67. M. E. Williams, M. Dreyling, J. Winter, S. Muneer & J. P. Leonard 2010. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 10, 336-46.
68. A. Goy & T. Feldman 2007. Expanding therapeutic options in mantle cell lymphoma. *Clinical lymphoma & myeloma*, 7 Suppl 5, S184-91.
69. P. Martin, M. Coleman & J. P. Leonard 2009. Progress in mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 481-3.
70. A. D. Zelenetz, W. G. Wierda, J. S. Abramson, R. H. Advani, C. B. Andreadis, N. Bartlett, N. Bellam, J. C. Byrd, M. S. Czuczman, L. Fayad, M. J. Glenn, J. P. Gockerman, L. I. Gordon, N. L. Harris, R. T. Hoppe, S. M. Horwitz, C. R. Kelsey, Y. H. Kim, S. Krivacic, A. S. LaCasce, A. Nademanee, P. Porcu, O. Press, B. Pro, N. Reddy, L. Sokol, L. Swinnen, C. Tsien, J. M. Vose, J. Yahalom, N. Zafar, M. Naganuma & M. A. Dwyer 2012. Non-Hodgkin's Lymphomas, version 3.2012. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 10, 1487-98.
71. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2013. *Hospital Discharge Statistics, Germany 2000 - 2012 (Tiefengegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten)* [Online]. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefengegliederteDiagnosedaten5231301127015.html>.
72. F. Lefrere, A. Delmer, V. Levy, R. Delarue, B. Varet & O. Hermine 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, 1275-6.
73. R. Delarue, C. Haioun, V. Ribrag, P. Brice, A. Delmer, H. Tilly, G. Salles, A. Van Hoof, O. Casasnovas, N. Brousse, F. Lefrere, O. Hermine & l'Adulte Groupe d'Etude des Lymphomes de 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, 48-53.
74. C. H. Geisler, A. Kolstad, A. Laurell, N. S. Andersen, L. B. Pedersen, M. Jerkeman, M. Eriksson, M. Nordstrom, E. Kimby, A. M. Boesen, O. Kuittinen, G. F. Lauritzsen, H. Nilsson-Ehle, E. Ralfkiaer, M. Akerman, M. Ehinger, C. Sundstrom, R. Langholm, J. Delabie, M. L. Karjalainen-Lindsberg, P. Brown, E. Elonen & Group Nordic

- Lymphoma 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, 2687-93.
75. S. de Guibert, A. Jaccard, M. Bernard, P. Turlure, D. Bordessoule & T. Lamy 2006. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica*, 91, 425-6.
76. P. Martin, M. Smith & B. Till 2012. Management of mantle cell lymphoma in the elderly. *Best practice & research. Clinical haematology*, 25, 221-31.
77. E. Weidmann, A. Neumann, F. Fauth, A. Atmaca, S. E. Al-Batran, C. Pauligk & E. Jager 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, 1839-44.
78. M. Ghielmini & E. Zucca 2009. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*, 114, 1469-76.
79. M. Ghielmini, S. F. Schmitz, S. Cogliatti, F. Bertoni, U. Waltzer, M. F. Fey, D. C. Betticher, H. Schefer, G. Pichert, R. Stahel, N. Ketterer, M. Bargetzi, T. Cerny & Research Swiss Group for Clinical Cancer 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, 705-11.
80. J. Ruan, S. A. Gregory, P. Christos, P. Martin, R. R. Furman, M. Coleman & J. P. Leonard 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, 107-13.
81. O. M. Howard, J. G. Gribben, D. S. Neuberg, M. Grossbard, C. Poor, M. J. Janicek & M. A. Shipp 2002. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20, 1288-94.
82. I. W. Flinn, R. van der Jagt, B. S. Kahl, P. Wood, T. E. Hawkins, D. Macdonald, M. Hertzberg, Y. L. Kwan, D. Simpson, M. Craig, K. Kolibaba, S. Issa, R. Clementi, D. M. Hallman, M. Munteanu, L. Chen & J. M. Burke 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, 2944-52.
83. A. Goy & B. Kahl 2011. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. *Critical reviews in oncology/hematology*, 80, 69-86.
84. N. Reddy, J. P. Greer, S. Goodman, A. Kassim, D. S. Morgan, W. Chinratanalab, S. Brandt, B. Englehardt, O. Oluwole, M. H. Jagasia & B. N. Savani 2012. Consolidative therapy with stem cell transplantation improves survival of patients with mantle cell lymphoma after any induction regimen. *Experimental hematology*, 40, 359-66.
85. R. D. Cassaday & A. K. Gopal 2012. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Best practice & research. Clinical haematology*, 25, 165-74.
86. J. Ruan, M. Coleman & J. P. Leonard 2009. Management of relapsed mantle cell lymphoma: still a treatment challenge. *Oncology*, 23, 683-90.

87. Fachinformation. Accord 2013. Doxorubicinhydrochlorid (DOXORUBICIN ACCORD) 2 mg/ml.
88. K. S. Robinson, M. E. Williams, R. H. van der Jagt, P. Cohen, J. A. Herst, A. Tulpule, L. S. Schwartzberg, B. Lemieux & B. D. Cheson 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, 4473-9.
89. R. Weide, G. Hess, H. Koppler, J. Heymanns, J. Thomalla, A. Aldaoud, C. Losem, S. Schmitz, U. Haak, C. Huber, M. Unterhalt, W. Hiddemann, M. Dreyling & Group German Low Grade Lymphoma Study 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, 1299-306.
90. M. J. Rummel, S. E. Al-Batran, S. Z. Kim, M. Welslau, R. Hecker, D. Kofahl-Krause, K. M. Josten, H. Durk, A. Rost, M. Neise, U. von Grunhagen, K. U. Chow, M. L. Hansmann, D. Hoelzer & P. S. Mitrou 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, 3383-9.
91. K. Ohmachi, K. Ando, M. Ogura, T. Uchida, K. Itoh, N. Kubota, K. Ishizawa, J. Yamamoto, T. Watanabe, N. Uike, I. Choi, Y. Terui, K. Usuki, H. Nagai, N. Uoshima, K. Tobinai & Group Japanese Bendamustine Lymphoma Study 2010. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer science*, 101, 2059-64.
92. Fachinformation. Pfizer 2013. Temsirolimus (Torisel®) 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.
93. S. Kirschey, S. Wagner & G. Hess 2012. Relapsed and/or Refractory Mantle Cell Lymphoma: What Role for Temsirolimus? *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 6, 153-64.
94. G. Hess, R. Herbrecht, J. Romaguera, G. Verhoef, M. Crump, C. Gisselbrecht, A. Laurell, F. Offner, A. Strahs, A. Berkenblit, O. Hanushevsky, J. Clancy, B. Hewes, L. Moore & B. Coiffier 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, 3822-9.
95. J. K. Doorduijn & H. C. Kluin-Nelemans 2013. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clinical interventions in aging*, 8, 1229-36.
96. J. O. Armitage 1998. Management of mantle cell lymphoma. *Oncology*, 12, 49-55.
97. M. Witzens-Harig, G. Hess, J. Atta, M. Zaiss, G. Lenz, C. Scholz, R. Repp, M. Reiser, C. Pott, H. Pelz, P. La Rosee, H. Kirchner, P. Kiewe, U. Keller, C. Buske, A. Viardot & M. Dreyling 2012. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Annals of hematology*, 91, 1765-72.
98. Tumorzentrum Regensburg 2013. Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Incidence 2000-2012.
99. M. Sant, C. Allemani, C. Tereanu, R. De Angelis, R. Capocaccia, O. Visser, R. Marcos-Gragera, M. Maynadie, A. Simonetti, J. M. Lutz, F. Berrino & Haemacare

- Working Group 2010. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116, 3724-34.
100. L. M. Morton, S. S. Wang, S. S. Devesa, P. Hartge, D. D. Weisenburger & M. S. Linet 2006. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107, 265-76.
101. J. R. Anderson, J. O. Armitage & D. D. Weisenburger 1998. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 9, 717-20.
102. Robert-Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. *Zentrum für Krebsregisterdaten - Leukämien (C91-C95)* [Online].  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c91\\_95\\_leukaemien.xls?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c91_95_leukaemien.xls?__blob=publicationFile).
103. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2012. *GKV-Versicherte Personen in Deutschland* [Online]. [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=29850895&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=76667040](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=29850895&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=76667040).
104. Bundesministerium für Gesundheit. 2012. *Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln* [Online].  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).
105. DESTATIS. 2014. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online].  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D77E19A92CDF6067EED3613A23AA2CE9.cae2](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=D77E19A92CDF6067EED3613A23AA2CE9.cae2).
106. A. Alba & F. Pisch 2014. Versorgungsstudie zur lymphatischen Leukämie in der GKV. *Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen*.
107. B. D. Cheson, J. M. Bennett, K. J. Kopecky, T. Buchner, C. L. Willman, E. H. Estey, C. A. Schiffer, H. Doehner, M. S. Tallman, T. A. Lister, F. Lo-Coco, R. Willemze, A. Biondi, W. Hiddemann, R. A. Larson, B. Lowenberg, M. A. Sanz, D. R. Head, R. Ohno, C. D. Bloomfield, Standardization of Response Criteria Treatment Outcomes International Working Group for Diagnosis & Leukemia Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid 2003. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21, 4642-9.
108. D. Bauwens, M. Maerevoet, L. Michaux, I. Theate, A. Hagemeijer, M. Stul, E. Danse, S. Costantini, P. Vannuffel, N. Straetmans, M. C. Vekemans, V. Deneys, A. Ferrant & E. Van Den Neste 2005. Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*, 131, 338-40.
109. R. Forstpointner, M. Dreyling, R. Repp, S. Hermann, A. Hanel, B. Metzner, C. Pott, F. Hartmann, F. Rothmann, R. Rohrberg, H. P. Bock, H. Wandt, M. Unterhalt, W. Hiddemann & Group German Low-Grade Lymphoma Study 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, 3064-71.

110. D. W. Thomas, R. G. Owen, S. A. Johnson, P. Hillmen, J. F. Seymour, M. M. Wolf & S. A. Rule 2005. Superior quality and duration of responses among patients with mantle-cell lymphoma treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab compared with prior responses to CHOP. *Leukemia & lymphoma*, 46, 549-52.
111. World Health Organization -International Agency for Research on Cancer. 2012. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* [Online]. <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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell- Lymphom (MCL)	kontinuierlich (einmal täglich 560 mg = 4 Kapseln à 140mg)	365	365
<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 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ibrutinib wird täglich oral an erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom gegeben.

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

- mediane Behandlungsdauer lt. Studie: 8,3 Monate [1]

Grundsätzlich ist von der Therapie mit Ibrutinib von einer dauerhaften Behandlung auszugehen. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad  $\geq 3$  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 Ibrutinib unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit Ibrutinib 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.

Eine zVT ist für die Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß § 12 Nummer 1 i.V.m. § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO des G-BA nicht anzugeben.



Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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)
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	kontinuierlich (einmal täglich 560 mg = 4 Kapseln à 140 mg)	365
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: 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)
Ibrutinib	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	365	560 mg (= 4 Kapseln à 140 mg)	365 DDD à 560 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 204,4 g)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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).*

Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom wird Ibrutinib einmal täglich in einer Wirkstoffmenge von 560 mg (4 x 140 mg-Hartkapseln) gegeben.

Wenn eine neue DDD durch die WHO festgelegt wird, werden unterschiedliche Quellen, inklusive der Fachinformation, zu Rate gezogen, um einen möglichst breiten Überblick über den tatsächlichen und erwarteten Einsatz der Substanz zu gewinnen. Normalerweise entspricht die DDD dann der mittleren Dosis für einen erwachsenen Patienten in der Hauptindikation, die durch den ATC-Code widerspiegelt wird [2]. Da die WHO bislang jedoch noch keine DDD für Ibrutinib (ATC-Code L01XE27) festgelegt hat, wird sie anhand der in der Fachinformation vorgeschriebenen täglichen Dosis in der MCL von 560 mg festgesetzt [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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, 90 Stück)	8.387,00 €	7.909,49 €
Ibrutinib (IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück)	11.163,57 €	10.527,48 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 (N3) 120 Stück [3].

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt 8.387,00 € (Lauer-Taxe, der Eintrag lag zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor [4]). 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 i.V.m. der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20.Juni 2013 beträgt 1,80 € je Arzneimittelpackung [5]. Weiterhin in Abzug zu bringen ist der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der ApU für IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt

6.795,86 € so dass sich ein Herstellerrabatt von 7 % in Höhe von 475,71 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,80 € Apothekenrabatt und 475,71 € Herstellerrabatt von dem AVP von 8.387,00 € abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 7.909,49 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, 90 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 87,88 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von vier Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten i.H.v. 351,52 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 128.304,80 € (365 x 351,52 €).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 11.163,57 € (Lauer-Taxe, der Eintrag lag zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor [4]). 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 i.V.m. der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt 1,80 € je Arzneimittelpackung [5]. Weiterhin in Abzug zu bringen ist der Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der ApU für IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt 9.061,15 € so dass sich ein Herstellerrabatt von 7 % in Höhe von 634,28 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,80 € Apothekenrabatt und 634,28 € Herstellerrabatt von dem AVP von 11.163,57 € abzuziehen, so dass sich ein Netto-AVP von 10.527,48 € errechnet. Basierend auf der Packungsgröße IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, beträgt der Netto-AVP je Hartkapsel Ibrutinib 87,73 € (kfm. gerundet). Bei der täglichen Dosierung von vier Kapseln ergeben sich Tagestherapiekosten i.H.v. 350,92 €. Es errechnen sich daraus Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr von 128.085,80 € (365 x 350,92 €).

Die weiteren Kostenberechnungen erfolgen auf Basis der Packungsgröße, IMBRUVICA® 140 mg, N3, 120 Stück, die den Patienten für einen Zeitraum von 30 Tagen versorgt.

### 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 3-24 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 3-24: 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 rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	-	-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Therapie mit Ibrutinib erfordert keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Während der Therapie sind das Auftreten von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit weiteren Arzneimittel oder Substanzen zu berücksichtigen. Dies fällt unter die üblichen GKV-Leistungen, die grundsätzlich in der Therapie der MCL notwendig sind und nicht durch Ibrutinib zusätzlich erforderlich werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (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 3-26: 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
-	-	-	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) 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 3-27: 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 <sup>a</sup>
Ibrutinib (IMBRUVICA <sup>®</sup> 140 mg, N3, 120 Stück)	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	128.085,80 €	101.315.868,00 € (89.531.974,20 €- 122.065.767,00 €)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

### 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<sup>®</sup> sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

#### Versorgungssituation IMBRUVICA<sup>®</sup>

Die Zahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter IMBRUVICA<sup>®</sup> wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 791 (699 - 953) 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation liegt die Abbruchquote bei 6 % aus 357 Patienten, die mit IMBRUVICA® bei CLL oder MCL behandelt wurden (primärer Grund waren Nebenwirkungen). 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 [6]. 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 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 719 (636 - 867) Patienten.

Daher betragen die zu erwartenden tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten 92.093.690,20 € (81.462.568,80 € - 111.050.389,00 €).

#### **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® [3] und der Lauer-Taxe [4] entnommen (der Eintrag lag zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor).

Die Informationen bezüglich der ambulanten und stationären Versorgung wurden einer Kassendatenanalyse entnommen [6].

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. Inc. Pharmacyclics 2013. Clinical Study Report PCYC-1104-CA.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2014. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014* [Online]. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf>.
3. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
4. Lauer-Fischer GmbH. 2014. *Lauer-Taxe* [Online]. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/apotheken-edv/winapo-module/lauer-taxe/>.
5. GKV-Spitzenverband. 2013. *Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013* [Online]. [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/apotheken/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf) 07.05.2014].
6. A. Alba & F. Pisch 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 (Stand September 2014) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen, die sich für das Indikationsgebiet des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms ergeben [1]. [Anmerkung: Die im Zulassungsantrag enthaltene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beinhaltet zwei unterschiedliche Anwendungsgebiete (rezidiviertes, refraktäres Mantelzell-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind) Diese unterscheiden sich in den Punkten Anwendungsgebiet, Dosierung und Dosisanpassung].

#### **Anforderungen an die Diagnostik (Anwendungsgebiet):**

IMBRUVICA<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit

- rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

#### **Gegenanzeigen:**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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 MCL beträgt 560 mg (vier 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  $\geq 3$  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 3-28: Dosisanpassungen

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum vierten Mal	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 ( $\geq 65$  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<sup>®</sup> behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance 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 (Kreatininclearance unter 30 ml/min) soll IMBRUVICA<sup>®</sup> 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. Patienten mit Aspartat-Aminotransferase -(AST/SGOT) oder Alanin-Aminotransferase -(ALT/SGPT) Serumspiegeln  $\geq$  dem 3-fachen des oberen Normwerts (*Upper Limit of Normal*, ULN) wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA<sup>®</sup> ausgeschlossen. Die vorläufigen Daten einer spezifischen Studie zu Leberfunktionsstörungen bei Patienten ohne Malignome zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition (siehe Abschnitt 5.2). 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<sup>®</sup> überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden. Eine Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen.

#### Blutungsassoziierte Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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 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<sup>®</sup> ausgeschlossen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollen nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> das Blutungsrisiko erhöhen. Besondere Sorgfalt ist während einer Therapie mit Antikoagulanzen erforderlich. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht.

Die Behandlung mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

#### *Zytopenie*

Bei mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> geeignet sind, soll eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

#### *Einfluss auf das QT-Intervall*

In einer Phase II-Studie zeigten EKG-Untersuchungen, dass IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-Exposition und somit zu einem Risiko für mangelnde Wirksamkeit führen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> überwacht werden. Wenn ein CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen Patienten engmaschig auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit von IMBRUVICA<sup>®</sup> überwacht werden.

#### *Frauen in gebärfähigem Alter*

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

#### **Überdosierung:**

Es liegen nur begrenzte Daten zu den Auswirkungen einer Überdosierung von IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> sollen Grapefruits und Bitterorangen vermieden werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten.

#### Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

Die Anwendung von IMBRUVICA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

## **Hinweise zum Sicherheitsprofil: Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 357 Patienten, die mit IMBRUVICA® in zwei klinischen Phase II-Studien und einer randomisierten Phase III-Studie behandelt wurden. Patienten mit einem MCL erhielten 560 mg IMBRUVICA® einmal täglich und Patienten mit einer CLL erhielten 420 mg IMBRUVICA® einmal täglich. Alle Patienten erhielten IMBRUVICA® bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit.

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 20\%$ ) waren Diarrhoe, muskuloskelettale Schmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Blutergüsse, Hautausschläge, Übelkeit, Fieber, Neutropenie und Obstipation. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) waren: Anämie, Neutropenie, Pneumonie und Thrombozytopenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen bei MCL oder CLL sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3-29: Behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten mit MCL, CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden (n = 357)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	sehr häufig	Pneumonie <sup>a</sup> Infektion der oberen Atemwege Sinusitis <sup>a</sup>
	häufig	Sepsis <sup>a</sup> Harnwegsinfektion Infektion der Haut <sup>a</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Neutropenie Thrombozytopenie Anämie
	häufig	febrile Neutropenie Leukozytose Lymphozytose
	gelegentlich	Leukostase
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Dehydration Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Schwindel Kopfschmerz
Augenerkrankungen	häufig	Verschwommensehen
Herzkrankungen	häufig	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Blutung <sup>a</sup> Bluterguss <sup>a</sup> Petechien
	häufig	subdurales Hämatom Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Diarrhoe Erbrechen Stomatitis <sup>a</sup> Übelkeit Obstipation
	häufig	trockener Mund

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag <sup>a</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig	Arthralgie muskuloskelettale Schmerzen <sup>a</sup>
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Fieber periphere Ödeme
a: Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.		

### *Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von UAW*

Von den 357 Patienten, die mit IMBRUVICA<sup>®</sup> bei CLL oder MCL behandelt wurden, brachen 6 % die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese schlossen Infektionen und subdurale Hämatome ein. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei etwa 8 % der Patienten auf.

### *Ältere*

Von den 357 Patienten, die mit IMBRUVICA<sup>®</sup> behandelt wurden, waren 60 % über 65 Jahre alt. Pneumonie, Anämie, Schwindel, Vorhofflimmern, Harnwegsinfektion und Obstipation traten häufiger bei älteren Patienten auf, die mit IMBRUVICA<sup>®</sup> behandelt wurden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

*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. Der EPAR liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor [2].

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen, da ein EPAR zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vorliegt [2].

## 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 3-30: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Einreichung des finalen Studienberichts zur Studie MCL3001	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.*

Im Folgenden sind die risikominimierenden Maßnahmen (identifizierte/potentielle Risiken, fehlende Informationen) entsprechend der tabellarischen Zusammenfassung des Risiko-Management-Plans (Tabelle VI.1.4) aufgelistet [3]. Über die Routinemaßnahmen hinaus wurden keine zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert bzw. vorgeschlagen. [Anmerkung: Die Veröffentlichung des EPAR steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus [2]]. Die zweite Tabelle (VI.1.2.) benennt bereits begonnene und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz Studien bzw. Aktivitäten mit Bezug auf die MCL Indikation

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken:</b>		
Leukostase	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass die Patienten engmaschig überwacht werden sollten. Unterstützende Maßnahmen wie Hydratation und/oder Zytoreduktion sind je nach Indikation zu verabreichen und ein vorübergehendes Aussetzen der Behandlung mit Ibrutinib sollte erwogen werden.	keine
Hämorrhagie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) besagt, dass Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit Ibrutinib eingenommen werden sollen. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sind ebenfalls zu meiden. Ibrutinib sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Antikoagulanzen oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Ibrutinib sollte für mindestens 3 bis 7 Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff je nach Art des Eingriffs und Höhe des Blutungsrisikos unterbrochen werden.	keine
<b>wichtige potenzielle Risiken:</b>		
Arzneimittelwechselwirkungen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.5) besagt, dass die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren und starken und mäßigen Induktoren möglichst vermieden werden sollte. Präparate, die Johanniskraut enthalten, sind während der Behandlung mit Ibrutinib kontraindiziert, da sie die Wirksamkeit herabsetzen können.	keine
Anämie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über unter der Behandlung aufgetretene Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet wurde. Das große Blutbild sollte monatlich kontrolliert werden.	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Neutropenie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über unter der Behandlung aufgetretene Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet wurde. Das große Blutbild sollte monatlich kontrolliert werden.	keine
Thrombozytopenie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.8) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über unter der Behandlung aufgetretene Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet wurde. Das große Blutbild sollte monatlich kontrolliert werden.	keine
Infektionen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten Infektionen (einschließlich Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen) beobachtet wurden. Einige dieser Infektionen erforderten eine Hospitalisierung oder verliefen letal. Die meisten Patienten mit tödlichen Infektionen hatten auch eine Neutropenie. Die Patienten sollten unter der Behandlung auf Fieber und Infektionen überwacht werden und gegebenenfalls eine angemessene antiinfektiöse Therapie erhalten.	keine
Arrhythmie	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) besagt, dass bei mit Ibrutinib behandelten Patienten über Vorhofflimmern und Vorhofflattern berichtet wurde, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, akuten Infektionen und Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Patienten sollten regelmäßig klinisch auf Vorhofflimmern untersucht werden. Bei klinischer Indikation kann zur Thromboprophylaxe von Vorhofflimmern die Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern in Erwägung gezogen werden. In einer Phase II-Studie zeigten EKG-Untersuchungen, dass Ibrutinib zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls führt.	keine
schwere unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts	Die Fachinformation (Abschnitt 4.8) besagt, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Gastrointestinaltrakts ( $\geq 5\%$ ) Diarrhoe und Bauchschmerzen waren.	keine
sonstige maligne Tumoren	Keine Angabe.	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Überempfindlichkeit	Die Fachinformation (Abschnitt 4.3) empfiehlt, Ibrutinib nicht bei Patienten anzuwenden, die eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Ibrutinib oder einen der Bestandteile seiner Formulierung haben.	keine
Teratogenität	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.6) weist darauf hin, dass Ibrutinib basierend auf Beobachtungen bei Tieren zur Schädigung des Feten führen kann, wenn es an schwangere Frauen verabreicht wird.	keine
Tumorlysesyndrom	Keine Angabe.	keine
Augenerkrankungen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.8) besagt, dass Verschwommensehen ein häufiges unerwünschtes Ereignis ist.	keine
Nierenversagen	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass die Hydratation erhalten und der Serumkreatininspiegel regelmäßig überwacht werden sollte. Ibrutinib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden.	keine
Hypertonie	keine Angabe.	keine
<b>fehlende Informationen:</b>		
Anwendung bei pädiatrischen Patienten	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. (Fachinformation Abschnitt 4.2).	keine
Anwendung während der Stillzeit	Die Fachinformation (Abschnitt 4.6) besagt, dass nicht bekannt ist, ob Ibrutinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko beim Stillen von Neugeborenen/Säuglingen kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ibrutinib unterbrochen werden.	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen aus den klinischen Studien mit Ibrutinib ausgeschlossen wurden.	keine



<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt wurden, Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung jedoch in den klinischen Studien mit Ibrutinib behandelt wurden. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance über 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch Ibrutinib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Die Hydratation sollte erhalten und der Serumkreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2) besagt, dass Ibrutinib in der Leber metabolisiert wird. Leberfunktionsstörungen wurden mit einer erheblichen Zunahme der Exposition gegenüber Ibrutinib assoziiert. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) beträgt die empfohlene tägliche Dosis 280 mg (2 Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) beträgt die empfohlene tägliche Dosis 140 mg (1 Kapsel). Die Patienten sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sind Leitlinien zur Dosismodifikation zu beachten. Ibrutinib sollte nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) verabreicht werden.	keine
Langzeitanwendung (> 2 Jahre)	keine Angabe.	keine

Tabelle 3-32: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
PCYC-PMR-2060-03 In-vitro-Studien zur Wirkung von Ibrutinib auf die Thrombozytenfunktion (Kategorie 3)	Evaluierung der Wirkung von Ibrutinib auf die Thrombozytenaggregation, beurteilt durch Lichttransmissionsaggregometrie.	Hämorrhagie	Planungsstadien	noch festzulegen
PCYC-PMR-2060-04 Analyse des Risikos schwerer Blutungen (Kategorie 3)	Untersuchung des Risikos schwerer Blutungen anhand von klinischen Studien und allen nach Markteinführung verfügbaren Quellen	Hämorrhagie	Planungsstadien	noch festzulegen
PCI-32765LYM1003 Studie zu Ibrutinib über Arzneimittelwechselwirkungen mit mäßigen und starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten mit B-Zell-Malignomen (Kategorie 3)	Beurteilung der PK im Steady-State bei wiederholter Dosierung von Ibrutinib allein und in Kombination mit einem mäßig starken und einem starken CYP3A-Inhibitor bei Patienten mit B-Zell-Malignomen.	Arzneimittelwechselwirkungen	Planungsstadien	noch festzulegen
JNJ-54179060/FK10654 Studie zum Inhibitionspotenzial von JNJ-54179060 und vier Metaboliten in Bezug auf den OATP1B1(SLCO1B1)- und den OATP1B3(SLCO1B3)-Transport in HEK293-Zelllinien, die diesen Transporter überexprimieren. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf die arzneimitteltransportierenden Proteine OATP1B1 (SLCO1B1) und OATP1B3 (SLCO1B3).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015
JNJ-54179060/FK10655 Studie zum Inhibitionspotenzial von JNJ-54179060 und vier Metaboliten in Bezug auf den OAT3(SLC22A8)-Transport in MDCK-II-Zelllinien, die diesen Transporter überexprimieren. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf das arzneimitteltransportierende Protein OAT3 (SLC22A8).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
JNJ-54179060/FK10656 Studie zum Inhibitionspotenzial von JNJ-54179060 und vier Metaboliten in Bezug auf den OAT1(SLC22A6)- und den OCT2(SLC22A2)-Transport in CHO-Zelllinien, die diesen Transporter überexprimieren. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf die arzneimitteltransportierenden Proteine OAT1 (SLC22A6) und OCT2 (SLC22A2).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015
JNJ-54179060/FK10657 In-vitro-Studie zur möglichen Inhibition des BRCP(ABCG2)-Transports durch JNJ-54179060 und vier Metaboliten. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen inhibitorischen Wirkung von Ibrutinib und 4 Metaboliten auf das arzneimitteltransportierende Protein BRCP (ABCG2).	Arzneimittelwechselwirkungen	begonnen	1. Q. 2015
In-vitro-Studie zur Inhibition von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 durch Ibrutinib (Kategorie 3)	Untersuchung der zeitabhängigen Inhibition von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 durch Ibrutinib	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	1. Q. 2015
In vitro durchgeführtes Inhibitionsexperiment zur reversiblen CYP3A-Inhibition durch Ibrutinib, die die Abnahme der Konzentration von Ibrutinib während der Inkubationen minimiert. (Kategorie 3)	besseren Einschätzung der tatsächlichen Ibrutinib-CYP3A-Ki.	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	1. Q. 2015
In-vitro-Studie zur Induktion der hepatischen CYP1A2 und CYP2B6 unter Einschluss einer Beurteilung der Wiedergewinnung von unverändertem Ibrutinib während und am Ende der Inkubation. (Kategorie 3)	Evaluierung der potenziellen induzierenden Wirkung von Ibrutinib auf die hepatische CYP1A2 und CYP2B6.	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	1. Q. 2015
PCI-1103-CA (laufend) <sup>a</sup> Offene Verlängerungsstudie bei Probanden mit B-Zell-Lymphomen und CLL zur Ermittlung der Langzeitsicherheit von Ibrutinib (Kategorie 3)	Ermittlung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit einer fixen Tagesdosis von Ibrutinib	Langzeitanwendung (> 2 Jahre)	laufend	Zwischenbericht 2. Q. 2016

<b>Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)</b>
PCI-32765 CAN3001 <sup>a</sup> Offene Verlängerungsstudie bei Probanden mit MCL (Kategorie 3)	Ermittlung der Langzeitsicherheit von Ibrutinib	Langzeitanwendung (> 2 Jahre)	laufend	Zwischenbericht 2. Q. 2016
PCI-32765MCL2001 Phase II; Multizentrische, einarmige Studie; Probanden mit MCL, die $\geq 1$ Rituximab-haltiges Regime erhalten und eine Progression erlitten haben, nachdem sie mit $\geq 2$ Zyklen einer Therapie mit Bortezomib behandelt wurden (Kategorie 3)	Evaluierung der ORR	Gesamt-sicherheitsprofil	laufend	1. Q. 2016 Endbericht
PCI-32765MCL3001 Phase III; Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie; Probanden mit rezidiviertem/refraktärem MCL, die mindestens ein vorheriges Regime einer Rituximab-haltigen Chemotherapie erhalten haben (Kategorie 3)	Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus.	Gesamt-sicherheitsprofil	laufend	1. Q. 2016 Endbericht
PCI-32765MCL3002 Phase III; Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie; Probanden mit neu diagnostiziertem MCL ohne vorherige Therapien des MCL (Kategorie 3)	Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR allein	Gesamt-sicherheitsprofil	laufend	3. Q. 2020 Endbericht
klinische Interaktionsstudie zur Evaluierung der Wirkung von Protonenpumpenhemmern (Kategorie 3)	Ermittlung der Wirkung von Ibrutinib auf Protonenpumpenhemmer.	Arzneimittelwechselwirkungen	geplant	3. Q. 2016
nicht-klinische Studie bezüglich der Dosisfindungsstudie bei der transgenen (Tg) Maus (Kategorie 3)	Charakterisierung der Toxizität und Festlegung geeigneter Dosen für länger dauernde Studien; zur Beurteilung des metabolischen Profils.	Sonstige maligne Tumoren	geplant	3. Q. 2015

Studie/Art, Titel und Kategorie der Aktivität (1-3)	Ziele	adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)
im Anschluss an die Dosisfindungsstudie bei der Maus: Nicht-klinische Studie bezüglich der 6-monatigen Karzinogenitätsstudie bei der Tg ras H2 Maus. (Kategorie 3)	Evaluierung des Potenzials von Ibrutinib zur Induktion präneoplastischer und neoplastischer Läsionen.	Sonstige maligne Tumoren	geplant	1. Q. 2018
<sup>a</sup> Die Studie erfasst unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 und nicht alle unerwünschten Ereignisse				

*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, [Anmerkung: der EPAR steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus [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. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
2. European Medicines Agency 2014. European public assessment report (EPAR) IMBRUVICA (Ibrutinib).
3. European Medicines Agency 2014. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib.