

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Acalabrutinib (Calquence®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.06.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ECHO.....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
AD	Absolute Differenz
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant (Autologe Stammzelltransplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BR	Bendamustin+Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Complete Response (vollständige Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HR	Hazard Ratio

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HZV	Herpes-Zoster-Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ID	Identifikationsnummer
inkl.	Inklusive
JC-Virus	John Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen in der Analyse
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathien
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (Patient:innenberichtete Ergebnisse)
PZN	Pharmazentralnummer
R-BAC	Rituximab+Bendamustin+Cytarabin
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid+Doxorubicin+ Vincristin+Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason+hochdosiertes Cytarabin+Cisplatin
R-FCM	Rituximab+Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron
SE	Schweden
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TLS	Tumorlyse-Syndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
vgl.	Vergleiche
VR-CAP	Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans\*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Friesenweg 26 22763 Hamburg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE-151 85 Södertälje Schweden
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Acalabrutinib
<b>Handelsname:</b>	Calquence®
<b>ATC-Code:</b>	L01EL02
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	49924
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16662022 <sup>a</sup> 18063573
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C83.1
<b>Alpha-ID</b>	I76216, I96158, I30523, I77138, I116056, I111242, I119755, I76222, I111414, I100501

a: Diese Packung ist in Deutschland nicht in Vertrieb.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Calquence® in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.	02.05.2025	A
Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.	02.05.2025	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Calquence® in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.	02.06.2025
Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.	05.11.2020
Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.	05.11.2020
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Eine Induktionstherapie bestehend aus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid+Doxorubicin+ Vincristin+Predniso(lo)n (R-CHOP) [Vgl. Anlage VI, XXVI. Rituximab beim MCL]</li> <li>○ VR-CAP (Bortezomib+Rituximab+ Cyclophosphamid+Doxorubicin+ Prednison)</li> <li>○ BR</li> </ul> </li> <li>• <u>bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von</u> Erhaltungstherapie mit Rituximab</li> <li>• <u>bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit VR-CAP gefolgt von</u> Beobachtendes Abwarten</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	Patient:innenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BR</li> <li>• Lenalidomid±Rituximab</li> <li>• R-CHOP</li> <li>• VR-CAP</li> <li>• R-BAC</li> <li>• R-FCM</li> <li>• Ibrutinib</li> <li>• Temsirolimus</li> <li>• Venetoclax</li> <li>• alloSZT</li> <li>• ASCT</li> </ul> unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie, des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes <sup>c</sup> .
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (29.11.2024) für das zu dem Zeitpunkt angefragte AWG „Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCL indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.“ hat der G-BA die beschriebene zVT, zuzüglich Brexucabtagen autoleucel (nur für Patient:innen mit mindestens zwei Vortherapien), für Acalabrutinib festgelegt. Brexucabtagen autoleucel ist jedoch nur für Patient:innen indiziert, die bereits mit einem BTKi behandelt wurden. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der Wortlaut des Anwendungsgebietes von Acalabrutinib angepasst. Infolge dieser Anpassung kommt Brexucabtagen autoleucel aus Sicht von AstraZeneca nicht mehr als zVT in Frage.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

### Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 08.08.2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-144). Für erwachsene Patient:innen mit unbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, wurde die in Tabelle 1-6 beschriebene zVT benannt. AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)**

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 29.11.2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-245). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA für das zu dem Zeitpunkt angefragte AWG: „Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCL indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.“ die in Tabelle 1-6 beschriebene zVT, zuzüglich Brexucabtagen autoleucel (nur für Patient:innen mit mindestens zwei Vortherapien), für Acalabrutinib festgelegt.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der Wortlaut des AWG wie folgt angepasst:

„Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL indiziert, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden.“

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT. Brexucabtagen autoleucel kommt aus Sicht von AstraZeneca nach Anpassung des Wortlautes des AWG nicht mehr als zVT in Frage. Während Acalabrutinib nur für Patient:innen indiziert ist, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, schließt das Label von Brexucabtagen autoleucel nur Patient:innen ein, die bereits mit einem BTKi behandelt wurden. Die entsprechenden Patient:innenpopulationen schließen sich daher vollständig aus.

**1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)**

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die RCT ECHO herangezogen. ECHO ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib+BR gegenüber Placebo+BR in Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL untersucht wird. Durch den direkten Vergleich gegenüber BR wird die zVT adäquat umgesetzt. Die nachfolgende Zusammenfassung bezieht sich auf die Ergebnisse der Studie ECHO. Entsprechend der Modulvorlage erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens im Anschluss an Tabelle 1-7.

***Mortalität***

Unter der Therapie mit Acalabrutinib+BR wurde das Sterberisiko im Vergleich zu Placebo+BR numerisch um 14% verringert, der Vorteil war jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,2743). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

***Morbidität***

Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben (PFS) wurde durch Acalabrutinib+BR statistisch signifikant um 27% reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94]; p=0,0161) und die ereignisfreie Zeit um 16,8 Monate verlängert (mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod: Acalabrutinib+BR, 66,4 Monate; Placebo+BR, 49,6 Monate).

Diese klinisch relevanten Ergebnisse werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Acalabrutinib+BR in Analysen zur Dauer des Ansprechens. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Acalabrutinib+BR im Vergleich zur zVT um 9,7 Monate verlängert (mediane Dauer des Ansprechens: Acalabrutinib+BR, 63,5 Monate; Placebo+BR, 53,8 Monate).

Die Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D VAS zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile in den EORTC QLQ-C30 Items ‚Schmerzen‘ und ‚Diarrhö‘ sind von geringfügiger Ausprägung. Bei Diarrhö handelt es sich zudem um eine bekannte Nebenwirkung von Acalabrutinib, die in der Regel nur in einem geringen Schweregrad auftritt und gut behandelbar ist. Insgesamt zeigte sich ein Erhalt der geringen Symptomlast und des allgemeinen Gesundheitszustandes während des gesamten Studienverlaufs.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Auswertungen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Basierend auf den Werten im zeitlichen Verlauf blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Studienverlauf erhalten.

***Sicherheit***

Hinsichtlich der Gesamtraten jeglicher UE, der schweren UE und der SUE ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,38 [1,08; 1,78]; p=0,0107). Aufgrund des beträchtlichen Vorteils im PFS kann zudem ein Einfluss konkurrierender Risiken nicht ausgeschlossen werden. Die Analysen nach SOC und PT sowie die Betrachtung der ECI spiegeln überwiegend das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib sowie der eingesetzten Einzelsubstanzen wider (u.a. Übelkeit, Neutropenie, Diarrhö, Infektionen, Kopfschmerzen und Blutungen). Für das UESI Ventrikuläre Arrhythmien lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)**

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT ist für die Zielpopulation nicht möglich. Aus Gründen der klinischen Relevanz und zur Transparenz wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Acalabrutinib anhand der zulassungsrelevanten einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II-Studie ACE-LY-004 zusammenfassend dargestellt. Da kein Zusatznutzen im Abschnitt nach Tabelle 1-7 beansprucht wird, wird im Anschluss der medizinische Nutzen zusammenfassend beschrieben.

***Mortalität***

Bis zum finalen Datenschnitt waren unter Acalabrutinib 47,6% der Patient:innen verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 59,2 Monate. Die Überlebensrate betrug 86,8% nach 12 Monaten, 72,4% nach 24 Monaten, 60,5% nach 36 Monaten und 52,4% nach 48 Monaten.

***Morbidität***

Bis zum finalen Datenschnitt war bei 68,5% ein Progressions- oder Todesereignis (PFS) aufgetreten. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug 22,0 Monate. Die Raten an Patient:innen ohne PFS-Ereignis betrug 67,8% nach 12 Monaten, 49,6% nach 24 Monaten und 37,2% nach 36 Monaten.

Die Ansprechrate auf Acalabrutinib betrug 81,5%. Nahezu die Hälfte der Patient:innen zeigte ein vollständiges Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 28,6 Monate.

Hinsichtlich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Patient:innen unter Beobachtung niedrige Werte (ein besserer Gesundheitszustand) über den gesamten Studienzeitraum. Entsprechend kam es unter der Behandlung mit Acalabrutinib zu einem langfristigen Erhalt der niedrigen Symptomlast.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich überwiegend hohe Werte (ein besseres Wohlbefinden) über den gesamten Studienzeitraum bzw. eine geringe numerische Verbesserung und anschließender Erhalt der Werte im globalen Gesundheitszustand. Insgesamt konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten werden.

***Sicherheit***

Schwere UE mit CTCAE Grad 3-4 traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 62,9% der Patient:innen und schwere UE mit CTCAE-Grad 5 bei 3,2% der Patient:innen auf. Bei 50,0% der Patient:innen trat ein SUE auf. Bei 12,1 % der Patient:innen kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE. Insgesamt waren die häufigsten beobachteten UE (u.a. Kopfschmerzen, Diarrhö, Fatigue, Husten, Myalgie und Übelkeit) konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Acalabrutinib.

***Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen***

Das MCL ist eine seltene Erkrankung mit zumeist aggressivem Verlauf und insgesamt ungünstiger Prognose. Generell verschlechtert sich die Prognose mit dem Auftreten eines Rezidivs sowie jeder weiteren Therapielinie. Für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, besteht ein Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsoptionen mit gutem Verträglichkeitsprofil, der durch die Therapie mit Acalabrutinib adressiert wird.

Die in der zulassungsbegründenden Studie ACE-LY-004 unter Acalabrutinib beobachteten Wirksamkeitseffekte im OS, PFS und den Ansprechraten übertreffen die in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen ohne moderne Therapieoptionen beschriebenen Effekte deutlich. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 59,2 Monaten sowie einem medianen PFS von 22,0 Monaten profitierten die Patient:innen anhaltend von einer Therapie mit Acalabrutinib. Das Ansprechen war dauerhaft und klinisch bedeutsam: Über 80% der Patient:innen sprachen auf Acalabrutinib an und über 50% der Patient:innen zeigten ein vollständiges Ansprechen. Die unter Acalabrutinib beobachtete Dauer des Ansprechens von im Median mehr als 2 Jahren übersteigt die in der Literatur berichtete mediane Dauer des Gesamtüberlebens in vergleichbaren Therapiesituationen ohne BTKi Therapie. In der Studie ACE-LY-004 bestätigte sich ferner das bekannte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. Die Mehrheit der berichteten UE waren von niedrigem Schweregrad und führten zu wenigen Behandlungsabbrüchen, ohne Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als BTKi der zweiten Generation weist Acalabrutinib ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Insgesamt stellt Acalabrutinib eine hochwirksame Therapieoption dar, mit starken Effekten auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben. Acalabrutinib ermöglicht ein dauerhaftes und klinisch bedeutsames Ansprechen, erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aufrecht und weist insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Acalabrutinib erweitert das Spektrum der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, und adressiert den therapeutische Bedarf in diesem Kollektiv an Patient:innen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	ja
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	nein <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
c: Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie ACE-LY-004 aufgrund des nicht-randomisierten Designs formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, trägt Acalabrutinib für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, dazu bei, als neue Behandlungsoption die bisherige Therapielandschaft zu erweitern.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)***Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind*

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ECHO

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- schein- lichkeit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>		
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	97/299 (32,4)	NE [NE; NE]	106/299 (35,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,86 [0,65; 1,13] 0,2743	Zusatz- nutzen nicht belegt	
<b>Morbidität</b>							
PFS	110/299 (36,8)	66,4 [55,1; NE]	137/299 (45,8)	49,6 [36,0; 64,1]	<b>HR: 0,73</b> <b>[0,57; 0,94]</b> <b>0,0161</b> <b>AD<sup>f</sup>: +16,8</b> <b>Monate</b>	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatz- nutzen	
<b>Patient:innenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome							
Schmerzen	157/299 (52,5)	13,9 [10,2; 17,6]	119/299 (39,8)	21,4 [17,5; 36,1]	<b>HR: 1,37</b> <b>[1,08; 1,74]</b> <b>0,0110</b>		
Diarrhö	119/299 (39,8)	28,6 [14,3; 50,5]	85/299 (28,4)	47,2 [39,6; NE]	<b>HR: 1,36</b> <b>[1,03; 1,80]</b> <b>0,0301</b>		
<i>Für die weiteren EORTC QLQ-C30 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.</i>							
EQ-5D VAS							
<i>Für die patient:innenberichtete Morbidität gemessen anhand des EQ-5D VAS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen vor.</i>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Patient:innenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>							
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen							
<i>Für die EORTC QLQ-C30 Subskalen (Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.</i>							
FACT-Lym							
<i>Für die FACT-Lym-Scores (für Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales Wohlbefinden (SWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB), Lym-Subskala (LymS) und den Gesamtscore) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.</i>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>	
<b>Sicherheit</b>						
Jegliche UE	296/297 (99,7)	0,1 [0,1; 0,1]	294/297 (99,0)	0,1 [NE; NE]	HR: 0,98 [0,83; 1,15] 0,9695	Zusatz- nutzen nicht belegt
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3)	264/297 (88,9)	2,8 [1,9; 3,1]	262/297 (88,2)	2,8 [1,9; 3,6]	HR: 0,96 [0,81; 1,14] 0,6293	
SUE	205/297 (69,0)	15,5 [11,1; 21,2]	184/297 (62,0)	22,9 [16,6; 25,6]	HR: 1,12 [0,92; 1,37] 0,2478	
Therapieabbruch aufgrund von UE	150/297 (50,5)	37,3 [30,1; 54,5]	105/297 (35,4)	NE [NE; NE]	<b>HR: 1,38</b> <b>[1,08; 1,78]</b> <b>0,0107</b>	
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. Ein HR <1 begünstigt Acalabrutinib+BR. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. f: Die absolute Differenz (AD) bezeichnet die Differenz der medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (in Monaten) zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Gesamtschau zeigen sich folgende Vorteile einer Therapie mit Acalabrutinib+BR:

- Die Behandlung mit Acalabrutinib+BR zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 27% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um fast 1,5 Jahre. Dadurch liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Die Verlängerung der Dauer des Ansprechens um 9,7 Monate sowie numerische Vorteile im Gesamtüberleben bestätigen den deutlichen Wirksamkeitsvorteil von Acalabrutinib+BR.
- Unter Acalabrutinib+BR bleiben ferner Krankheitssymptome bei geringer Symptomlast kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt aufrechterhalten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Daten zur Sicherheit bestätigen die etablierten Sicherheitsprofile von Acalabrutinib bzw. BR. Das Auftreten und die Handhabung der entsprechenden UE sind Teil der klinischen Routine und sicher behandelbar. Acalabrutinib weist als BTKi der zweiten Generation ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Aufgrund der nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einem etablierten Sicherheitsprofil lässt sich für die Behandlung mit Acalabrutinib+BR ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)**

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden*

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acalabrutinib wurde keine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT ist somit für die Zielpopulation nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht. Für eine zusammenfassende Beschreibung des medizinischen Nutzens auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studie ACE-LY-004 wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Anwendungsgebiet 1+2 (Kodierung A+B)

Das MCL ist eine seltene, prognostisch ungünstige hochmaligne Krebserkrankung des lymphatischen Systems und zählt zur Gruppe der NHL. Es entsteht durch eine unkontrollierte Vermehrung von dysfunktionalen B-Zellen. Das MCL ist eine Krankheit des höheren Lebensalters, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Trotz Fortschritten in der Therapie gilt das MCL als unheilbare Erkrankung, die eine insgesamt ungünstige Prognose aufweist. Patient:innen mit MCL erleiden trotz etablierter Erstlinien-Therapien häufig Rezidive. Entsprechend ist die Verbesserung der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung und insbesondere die Maximierung der Dauer der ersten Remission bei gleichzeitig geringer Toxizität von entscheidender Bedeutung. Das oberste Ziel der Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ist eine langfristige Verzögerung einer symptomatischen Progression der Erkrankung und eine damit einhergehende Reduktion der physischen und psychischen Belastung der Patient:innen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)**

*Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind*

Ältere Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand sowie jüngere Patient:innen mit weniger gutem Allgemeinzustand erhalten in der Regel eine Immunchemotherapie. Hierzu zählen BR, R-CHOP und VR-CAP. Die größte Einschränkung dieser Therapieoptionen stellt jedoch ihre begrenzte Wirksamkeit dar. Obwohl die meisten Patient:innen auf die Behandlung ansprechen, schreitet die Erkrankung bei einem Drittel der Patient:innen innerhalb von zwei Jahren fort. Aufgrund von Komorbiditäten kann ein Teil der älteren Patient:innen kein R-CHOP oder VR-CAP erhalten. Für erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, besteht folglich weiterhin ein ungedeckter Bedarf für eine wirksamere Therapieoption mit akzeptablem Sicherheitsprofil.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs mithilfe von Acalabrutinib**

Mit Acalabrutinib in Kombination mit BR steht nun seit etwa 10 Jahren die erste neu zugelassene Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, zur Verfügung. In der pivotalen Phase III-Studie ECHO führte die Behandlung mit Acalabrutinib+BR zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 27% und einer klinisch relevanten Verlängerung des PFS im Median um fast 1,5 Jahre. Im Vergleich zu Placebo+BR wurde die Dauer des Ansprechens im Median um 9,7 Monate verlängert. Ferner blieben Krankheitssymptome bei geringer Symptomlast kontrolliert und sowohl der globale Gesundheitszustand als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten. Die Daten zur Sicherheit spiegelten überwiegend das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib sowie der eingesetzten Einzelsubstanzen wider. Das Auftreten und die Handhabung der entsprechenden UE sind Teil der klinischen Routine und gut behandelbar. Acalabrutinib weist als BTKi der zweiten Generation ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Insgesamt bietet Acalabrutinib in Kombination mit BR als intensiviertes Behandlungsregime ein therapeutisch sehr vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil und adressiert als zielgerichtete und hochwirksame Therapie den ungedeckten therapeutischen Bedarf im Kollektiv an Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind.

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)**

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden*

Aufgrund des zumeist aggressiven Verlaufs des MCL erleiden die Patient:innen trotz etablierter Erstlinientherapien häufig Rezidive. Generell geht eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung sowie jede weitere Therapielinie mit einer Verschlechterung der Prognose einher. Für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ohne vorherige BTKi-Therapie stehen prinzipiell eine Reihe von Therapieoptionen zur Verfügung, deren Einsatz jedoch häufig durch Nebenwirkungen oder eingeschränkte Wirksamkeit limitiert ist. Es besteht folglich ein hoher therapeutischer Bedarf an Therapien, die eine möglichst langfristige Verzögerung einer symptomatischen Progression der Erkrankung und eine damit einhergehende Reduktion der physischen und psychischen Belastung der Patient:innen ermöglichen.

Durch jüngere Studienergebnisse, darauf basierende bereits erfolgte Therapieempfehlungen und erfolgte bzw. erwartete Zulassungen ist insgesamt davon auszugehen, dass BTKi-basierte Therapien die bislang etablierten Erstlinientherapien im MCL ersetzen werden. In der Konsequenz wird der Anteil an Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor noch nicht mit einem BTKi behandelt wurden, stark rückläufig sein.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs mithilfe von Acalabrutinib**

Basierend auf den Ergebnissen der zulassungsbegründenden Studie ACE-LY-004 (siehe Ausführungen in Abschnitt 1.5) stellt Acalabrutinib für die Patient:innen im AWG eine hochwirksame Therapieoption dar, die ein langanhaltendes Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben ermöglicht, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aufrechterhält und dabei eine gute Verträglichkeit aufweist. Damit wird das Spektrum der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, durch Acalabrutinib erweitert und der therapeutische Bedarf in diesem Kollektiv an Patient:innen adressiert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	421 <sup>b</sup> (263-579)
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	128 <sup>b</sup> (58-197)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	beträchtlich	421 <sup>c</sup> (263-579)
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Nicht belegbar <sup>b</sup>	128 <sup>c</sup> (58-197)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie ACE-LY-004 aufgrund des nicht-randomisierten Designs formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, trägt Acalabrutinib für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, dazu bei, als neue Behandlungsoption die bisherige Therapielandschaft zu erweitern.  
c: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	99.213,52-107.661,05 € <sup>b</sup>
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	75.192,58 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Untergrenze der angegebenen Spanne bildet eine Therapie ohne Rituximab in der Erhaltungstherapie. Die angegebene Obergrenze stellt eine Therapie unter Hinzunahme von Rituximab in der Erhaltungstherapie dar.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	BR gefolgt von Rituximab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	24.031,43-32.478,96 <sup>b</sup>
		R-CHOP gefolgt von Rituximab		20.806,98-32.753,48 <sup>b</sup>
		VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten		23.314,90-35.532,85 <sup>c</sup>
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	BR	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	16.089,67-24.043,11
		Lenalidomid± Rituximab		465,68-11.681,35 <sup>d</sup>
		R-CHOP		20.818,66
		VR-CAP		23.314,90-35.532,85 <sup>c</sup>
		R-BAC		17.534,65-26.316,63
		R-FCM		16.395,31
		Ibrutinib		100.075,37
		Temsirolimus		208.465,49
		Venetoclax		72.230,25-141.601,42
		alloSZT		60.654,00
ASCT	40.316,97			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Untergrenze der angegebenen Spanne bildet eine Therapie ohne Rituximab in der Erhaltungstherapie. Die angegebene Obergrenze stellt eine Therapie unter Hinzunahme von Rituximab in der Erhaltungstherapie dar. Patient:innen, die nach Zyklus 6 ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen, erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.

c: Die Untergrenze der angegebenen Spanne bildet eine Therapie mit sechs Zyklen VR-CAP unter Verwendung von Bortezomib an Tag 1 und 4 eines jeden Zyklus. Die angegebene Obergrenze stellt eine Therapie mit acht Zyklen VR-CAP unter Verwendung von Bortezomib an Tag 1, 4, 8 und 11 eines jeden Zyklus dar.

d: Die Untergrenze der angegebenen Spanne bildet eine Therapie mit Lenalidomid ohne die Hinzunahme von Rituximab. Die angegebene Obergrenze stellt eine Therapie mit Lenalidomid und Rituximab dar.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Anwendungsgebiet 1+2 (Kodierung A+B)

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Das Dosierungsintervall beträgt ungefähr 12 Stunden.

Calquence sollte ab Tag 1 von Zyklus 1 (jeder Zyklus dauert 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität gegeben werden. Bendamustin sollte mit 90 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2 eines jeden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen gegeben werden. Rituximab sollte mit 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 eines jeden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen gegeben werden. Patienten, die nach den ersten 6 Zyklen auf die Behandlung ansprechen (partielles Ansprechen [*partial response*, PR] oder komplettes Ansprechen [*complete response*, CR]), können ab Zyklus 8 bis Zyklus 30 an Tag 1 eines jeden zweiten Zyklus eine Erhaltungsdosis von 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab für maximal 12 zusätzliche Dosen erhalten.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte Calquence nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Eine Anwendung von Calquence bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung wurden von den klinischen Studien mit Calquence ausgeschlossen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Thrombozytopenie auf. Insgesamt handelte es sich bei den Blutungsereignissen um weniger schwere Ereignisse, einschließlich Hämatome und Petechien. Antithrombotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht angewendet werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen einer Blutung sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung medizinisch notwendig ist. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit Calquence angewendet werden. Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Calquence-Behandlung für mindestens 3 Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff sollte abgewogen werden.

Schwerwiegende Infektionen (hervorgerufen durch Bakterien, Viren oder Pilze), einschließlich Ereignisse mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Diese Infektionen traten vorwiegend bei Nichtvorhandensein von Neutropenie auf, wobei eine neutropenische Infektion bei 10,1 % der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, und bei 26,8 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, berichtet wurde. Infektionen aufgrund von Reaktivierungen des Hepatitis-B-Virus (HBV) und Herpes-Zoster-Virus (HZV) sowie Aspergillosen und progressive multifokale Leukoenzephalopathien (PML) traten auf.

Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung wurden bei Patienten, die Calquence erhielten, berichtet. Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollte vor Behandlungsbeginn ein Spezialist für Lebererkrankungen konsultiert werden. Der Patient sollte gemäß den lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Nach Anwendung von Calquence bei Patienten mit vorangegangener oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen sollten Ärzte bei der Differenzialdiagnose eine PML in Betracht ziehen. Bei Verdacht auf eine PML sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiebedingte Zytopenien des Grades 3 oder 4 einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Wenn medizinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Sekundär auftretende Primärtumoren, einschließlich Hautkrebs und weißer Hautkrebs, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Hautkrebs wurde häufig berichtet. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht und auf Sonnenschutz hingewiesen werden.

Patienten sollten auf Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden (z. B. Palpitationen, Schwindel, Synkope, Brustschmerz, Dyspnoe). Bei medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden. Bei Patienten, die ein Vorhofflimmern unter der Therapie mit Calquence entwickeln, sollte eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine thromboembolische Erkrankung sollten eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen und alternative Behandlungsoptionen zu Calquence in Betracht gezogen werden.

Patienten, bei denen ein Risiko für TLS vermutet wird (z.B. Vorhandensein einer großen Tumormasse zu Beginn der Behandlung), sollten im Hinblick auf ein mögliches TLS-Risiko beurteilt und bei entsprechender klinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Calquence in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei MCL behandelt wurden. Die Patienten sollten auf Atemwegssymptome, die auf ILD/Pneumonitis hindeuten (z.B. Husten, Dyspnoe oder Hypoxie), überwacht und ILD/Pneumonitis sollte bei entsprechender klinischer Indikation behandelt werden.

Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z.B. Antinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden. Bei der Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Calquence nicht schwanger zu werden. Calquence sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Acalabrutinib. Stillenden Müttern wird geraten, während der Behandlung mit Calquence und 2 Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

Für Calquence bestehen keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen, die über Hinweise in der Fachinformation sowie der EPAR-Produktinformation hinausgehen.