

Dokumentvorlage, Version vom  
20.03.2025

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Acalabrutinib (Calquence®)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 3 B**

*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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 27.06.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	107

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	108
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	109

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Symptome des MCL .....	20
Tabelle 3-2: Erkrankungsstadien gemäß der Ann-Arbor/Lugano-Klassifikation .....	22
Tabelle 3-3: Vereinfachter MIPI .....	23
Tabelle 3-4: Inzidenz des NHL (ICD-10 C82-C88) und des MCL (ICD-10 C83.1) in Deutschland.....	30
Tabelle 3-5: Prävalenz des NHL (ICD-10 C82-C88) und des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2022 (Obergrenze).....	31
Tabelle 3-6: Prävalenz des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2022 (Untergrenze).....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der MCL-Erkrankten in Deutschland.....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-9: Hochrechnung der Inzidenz und der Prävalenz für das Jahr 2025 .....	36
Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	76
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	77
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen* .....	94
Tabelle 3-20: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren.....	94
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	104
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	106
Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	109

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Entstehung des MCL durch Anhäufung von Mutationen bei der B-Zell-Reifung.....	18
Abbildung 3-2: Therapieempfehlung gemäß DGHO-Leitlinie für das rezidierte, progrediente oder refraktäre MCL .....	25
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Acalabrutinib im vorliegenden AWG .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABl.	Amtsblatt
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant (Autologe Stammzelltransplantation)
AST	Aspartataminotransferase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom-2)
BCR	B-Cell Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebsresistenzprotein)
BM	Bone marrow (Knochenmark)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CAR-T	Anti CD19 chimäre Antigenrezeptor T-Zellen
CCND1	Cyclin D1
CCND1-R	Cyclin D1-Gen rearrangement (Cyclin D1-Gen Neuordnung)
CD	Cluster of Differentiation
CDKN2A	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor (Cyclinabhängiger Kinase-Inhibitor) 2A
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
cMCL	Classical Mantle Cell Lymphoma (klassisches Mantelzell-Lymphom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CTIS	Clinical Trial Information System

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CYP	Cytochrom P450
D	Diversity (diversifizierend)
del(17p)	Chromosom 17p-Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRG	Diagnosis-Related Groups
Dsfl.	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alteri
EU	Europäische Union
e.V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
H2	Histaminrezeptoren vom Typ 2
HBV	Hepatitis B-Virus
HZV	Herpes-Zoster-Virus
ICC	International Consensus Classification
ICD	International- Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
Ig	Immunglobulin
IgH	Immunglobulin Heavy Chain (Immunglobulin-Schwerkette)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
Inj./-Inf.-Lsg.	Injektions-/Infusionslösung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Inf.-Lsg.-Konz.	Infusionslösungskonzentrat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
J	Joining (verknüpfend)
JC-Virus	John Cunningham-Virus
kg	Kilogramm
Konz.+Lsg z.Herst.e.Inf.-Lsg.	Konzentrat+Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
Konz.z.Herst.e. Infusionslösung	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
max.	Maximal
MC	Mantle Cell (Mantelzell)
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
mg	Milligramm
min	Minute
MIPI	MCL International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index)
MIPIc	Combined MIPI (kombinierter MIPI)
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mammalian target of rapamycin
n	Anzahl
NA	Not available (nicht verfügbar)
NCI	National Cancer Institute

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NCT	National Clinical Trial
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nmMCL	Non-nodal Mantle Cell Lymphoma (nicht-nodales Mantelzell-Lymphom)
Nr.	Nummer
o.g.	Oben genannt
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PB	Peripheral blood (peripheres Blut)
Plv.Inf.-L.-K.	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
POD24	Progress innerhalb von 24 Monaten
PSURs	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
PZN	Pharmazentralnummer
R-BAC	Rituximab+Bendamustin+Cytarabin
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Predniso(lo)n
R-FCM	Rituximab+Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
SOX11	Sex-Determining Region Y-Box 11
Stk.	Stück
t(11;14)(q13;q32)	Chromosomale Translokation zwischen dem <i>IgH</i> -Gen auf Chromosom 14 und dem <i>CCND1</i> -Gen auf Chromosom 11
TFR	Tumor-Flare-Reaktionen
<i>TLS</i>	Tumorlyse-Syndrom
<i>TP53</i>	Tumorprotein p53
TXK	T-Cell X Chromosome Kinase (T-Zell X Chromosomenkinase)
u.a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
US	United States (Vereinigte Staaten)
V	Variable (variabel)
VR-CAP	Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+ Doxorubicin+Prednison
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
w&w	Watch-and-Wait (beobachtendes Abwarten)
z.B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor (BTKi) behandelt wurden (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) wird der Zusatznutzen im Vergleich zu folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin+Rituximab
- Lenalidomid±Rituximab
- R-CHOP (Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Predniso(lo)n)
- VR-CAP (Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison)
- R-BAC (Rituximab+Bendamustin+Cytarabin)
- R-FCM (Rituximab+Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron)
- Ibrutinib
- Temsirolimus
- Venetoclax
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT)

unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie, des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 29.11.2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-245) (2). 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 Abschnitt 3.1.1 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 (3). Die entsprechenden Patient:innenpopulationen schließen sich daher vollständig aus.

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (2) sowie die Fachinformation von Acalabrutinib (1) herangezogen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-245. Acalabrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL), die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. 2025.
3. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) [Stand: Februar 2025]. 2025.

## 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.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL indiziert, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden. Das MCL ist eine seltene, prognostisch ungünstige hochmaligne Krebserkrankung des lymphatischen Systems und zählt zur Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome (NHL) (1, 2). Es entsteht durch eine unkontrollierte Vermehrung von dysfunktionalen B-Zellen (3-5). Das MCL ist eine Krankheit des höheren Lebensalters, Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2). Die Erkrankung nimmt bei der Mehrheit der Patient:innen einen ungünstigen klinischen Verlauf mit aggressiver Ausbreitung der Lymphomzellen. Nur bei einem kleinen Anteil der Patient:innen stellt sich ein langsamer, indolenter Krankheitsverlauf ein, bei dem der Gesundheitszustand über Jahre stabil bleibt (2, 6). Trotz Fortschritten in der Therapie gilt das MCL als unheilbare Erkrankung, die eine der schlechtesten Prognosen aller B-Zell-Lymphome aufweist (7-10). Patient:innen mit MCL erleiden trotz etablierter Erstlinientherapien häufig Rezidive (5, 7).

## B-Zell-Reifung

B-Zellen stellen einen entscheidenden Teil der spezifischen Immunabwehr des Menschen dar. Ihre Funktion wird maßgeblich durch den B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR) bestimmt. Dieser befähigt die Zellen dazu, Antigene zu erkennen und durch die Aktivierung einer Signalkaskade die Bildung antigenspezifischer Antikörper zu stimulieren (11). Der BCR ist ein Transmembranprotein, welches eine Domäne zur Ligandenbindung und eine Domäne zur Signaltransduktion besitzt. Hierbei ist die Domäne zur Ligandenbindung aus einem membranständigen Immunglobulin (Ig)-Molekül sowie  $Ig\alpha$  und  $Ig\beta$  aufgebaut (12). Die Antigenbindung des BCR wird durch drei hochvariable Regionen erleichtert, die sich in den variablen Domänen jeder Ig-Kette befinden (13). Die Entwicklung eines funktionellen BCR erfolgt durch mehrere chromosomale Umlagerungen und einer gezielten Induktion von Punktmutationen, um einen spezifischen BCR mit hoher Affinität gegenüber einem fremden Antigen und ohne Reaktivität gegenüber Selbstantigenen zu erzeugen. Dieser Prozess umfasst eine zufällige Umlagerung spezifischer Gensegmente, die als V-(Variabel), D-(Diversifizierend) und J-(Joining) Gensegmente bezeichnet werden (14). Die Rekombination der V(D)J-Segmente erfolgt in einem frühen Stadium der B-Zell-Differenzierung im Knochenmark. Im Anschluss migrieren die naiven B-Zellen zu den sekundären Lymphorganen, wo sie mit fremden Antigenen in Kontakt kommen. Innerhalb der sekundären Lymphorgane befinden sich mikroanatomische Regionen, die als Keimzentren bezeichnet werden. Hier durchlaufen B-Zellen den Prozess der somatischen Diversifizierung und der affinitäts-gesteuerten Selektion von Immunglobulinen, sodass sie hochaffine Antikörper produzieren können, die für eine effektive humorale Immunantwort benötigt werden (15). Anschließend werden die B-Zellen in den Randbereich der Keimzentren verdrängt, was zur Bildung eines eigenen Kompartiments führt, das als Mantelzone bezeichnet wird (3).

## Pathogenese des MCL

Das MCL entwickelt sich aus B-Zellen, die durch Anhäufung von Mutationen zu malignen Tumorzellen ausarten (16). Der ätiologische Prozess beginnt bereits im Stadium der Prä-B-Zelle im Knochenmark (4). Das wesentliche genetische Merkmal des MCL ist die chromosomale Translokation  $t(11;14)(q13;q32)$  zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten (Immunglobulin Heavy Chain, *IgH*)-Gen auf Chromosom 14 und dem Cyclin D1 (*CCND1*)-Gen auf Chromosom 11. Sie gilt als das primäre onkogene Ereignis und findet während der Rekombination der V(D)J-Segmente der variablen *IgH*-Region (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) des BCR statt (4, 17). Die Translokation führt zu einer konstitutiven, durch den Immunglobulinpromotor gesteuerten, Expression des Zellzyklusregulators *CCND1*, der in B-Zellen normalerweise nicht exprimiert wird (3). Dadurch wird eine Signalkaskade aktiviert, die zu einem Wechsel der Zelle von der G1- in die S-Phase und somit zur Proliferation führt (3-5). Während 95% der Patient:innen mit MCL diese Mutation aufweisen, liegen bei den verbleibenden Patient:innen in der Regel Fehlfunktionen anderer Zellzyklus regulierender Proteine, wie Cyclin D2, Cyclin D3 oder Cyclin E, vor (5, 18, 19).

Obwohl die Translokation  $t(11;14)(q13;32)$  eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des MCL einnimmt, ist die alleinige Überexpression von *CCND1* für die Entstehung des MCL nicht ausreichend. Erst die schrittweise Anhäufung von weiteren Mutationen führt zur klinischen Ausprägung des MCL (Abbildung 3-1) (4, 19). So können MCL-Zellen neben der Fehlregulation des Zellzyklus auch genetische Veränderungen in Signalwegen für genotoxischen Stress, Apoptose sowie Pro-Überlebenssignale und epigenetische Regulation aufweisen (19). Zu den häufigsten mutierten Genen beim MCL zählen diejenigen, die für die Proteine Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), Tumorprotein p53 (TP53), cyclinabhängigen Kinaseinhibitor 2A (Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A, CDKN2A) oder *CCND1* kodieren (20).

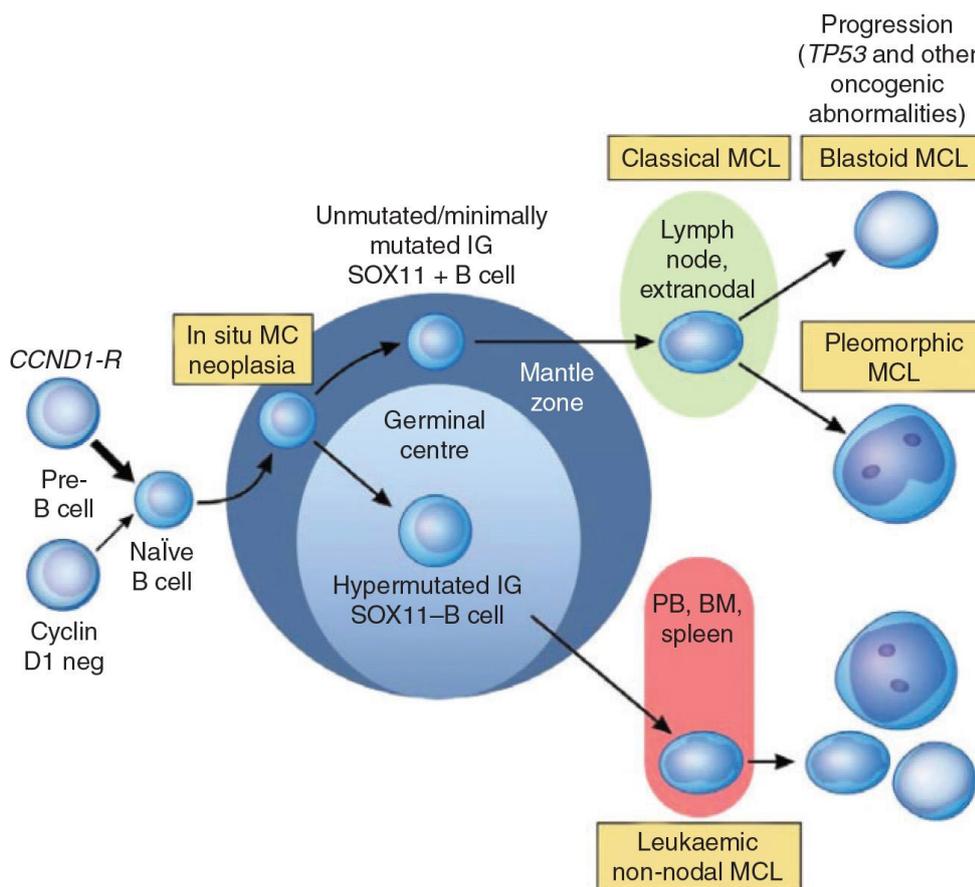


Abbildung 3-1: Entstehung des MCL durch Anhäufung von Mutationen bei der B-Zell-Reifung.

Ausgangspunkt ist die chromosomale Translokation im Prä-B-Zell Stadium. Weitere Mutationen erweitern das proliferative Potenzial. Ob die Zelle den Reifungsprozess im Lymphfollikel durchläuft, in der sie somatische Hypermutationen des BCR erwirbt, ist ausschlagend für die Form des Krankheitsverlaufs.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2).

Eine weitere pathogene Aberration ist die Überexpression des Transkriptionsfaktors Sex-Determining Region Y-Box 11 (SOX11), die eine zentrale onkogene Rolle einnimmt. Sie tritt bei mehr als 90% der MCL-Patient:innen auf (5, 21, 22). Liegt eine Überexpression von SOX11 vor, wird die Regulation der B-Zellentwicklung beeinträchtigt, wodurch das Tumorwachstum gefördert wird (23). Durch eine erhöhte Aktivität des BCR-Signalweges kommt es in SOX11 überexprimierenden Zellen zur Beeinträchtigung intrazellulärer Signalkaskaden, die beispielsweise Proliferation oder Apoptose steuern (24-29). Zudem wird der Eintritt von MCL-Zellen in die Keimzentren verhindert (22, 30). Im Vergleich zu normalen B-Zellen kann im Fall des SOX11-positiven MCL daher ein eingeschränktes Repertoire an *IGHV*-Genen beobachtet werden, das als BCR-Stereotyp bezeichnet wird (31).

Für das MCL werden zwei unterschiedliche Pathogenesen differenziert. Der häufigste Subtyp ist das klassische MCL (classical Mantle Cell Lymphoma, cMCL), das aus naiven B-Zellen hervorgeht. Diese Zellen haben keine Reifung im folliculären Keimzentrum durchlaufen, weisen keine oder nur eine begrenzte Anzahl von somatischen *IGHV*-Mutationen auf und sind SOX11-positiv. Das cMCL kann einen heterogenen Verlauf haben. Blastoide und pleomorphe Phänotypen sowie Mutationen von *TP53* oder eine 17p-Deletion (del(17p)) gehen mit einer ungünstigeren Prognose einher. Dagegen stammt das leukämische nicht-nodale MCL (nnMCL) von Zellen ab, die die Keimzentren durchlaufen und somatische *IGHV*-Mutationen erworben haben. Das nnMCL ist SOX11-negativ und durch einen indolenten Verlauf gekennzeichnet (5, 19, 21, 22). Darüber hinaus wird gemäß der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) die in-situ-Mantelzell-Neoplasie als seltene Untergruppe des MCL unterschieden (32). Dabei handelt es sich um eine Ansammlung von malignen B-Zellen in der Mantelzone des Lymphfollikels, die sich jedoch noch nicht ins Blut und andere Gewebe ausgebreitet haben (33).

### ***Symptomatik und klinisches Bild***

Das MCL präsentiert sich klinisch heterogen. In der Frühphase verläuft die Erkrankung häufig symptomlos, wodurch sich die Patient:innen bei Erstdiagnose in der Regel bereits im generalisierten Stadium befinden. Eine schmerzlose Schwellung der Lymphknoten und Milz durch Anhäufung der Lymphomzellen kann als erstes Anzeichen ertastet werden (18). Extranodaler Befall ist beim MCL häufiger als bei anderen Lymphomen. Die resultierenden Symptome im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind hierbei abhängig von der befallenen Körperregion (Tabelle 3-1). In 80-90% der Fälle haben die MCL-Zellen bei Erstdiagnose bereits das Knochenmark infiltriert, wodurch die Blutbildung gestört sein kann (18). Erschöpfung, Blutungsneigung sowie eine erhöhte Gefahr für lebensgefährliche Infektionen sind häufige Konsequenzen (34).

Zudem kommt es häufig zu einer extranodalen Manifestation im Gastrointestinaltrakt, die zu abdominalen Schmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen führen kann (35, 36). Eine Manifestation im zentralen Nervensystem tritt nur selten auf (37). Sie äußert sich unter anderem in Symptomen wie Doppelsehen, Taubheitsgefühlen im Gesicht oder Sprachstörungen (35). Liegt ein Befall des Brustraums vor, können Atemnot sowie Brustschmerz oder ein Druckgefühl im Brustraum Anzeichen eines MCL darstellen (35, 38). Die für viele Lymphome im fortgeschrittenen Stadium typischen B-Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust treten nur bei etwa einem Drittel der Patient:innen mit MCL auf (39, 40). Das nmMCL ist durch einen Befall von Blut, Knochenmark und Milz gekennzeichnet. Es weist eine geringe oder keine Lymphadenopathie auf und verläuft häufig für eine lange Zeit asymptomatisch. Einige der Patient:innen mit nmMCL benötigen jedoch zu einem späteren Zeitpunkt eine Therapie (41).

Tabelle 3-1: Symptome des MCL

Befallene Körperregion	Typische Symptome
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Erhöhte Anfälligkeit für Infekte</li> <li>• Verstärkte Neigung zu Blutungen</li> </ul>
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Abdominale Schmerzen</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Erbrechen</li> </ul>
Brustkorb	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten</li> <li>• Atemnot (Belastungsdyspnoe)</li> <li>• Brustschmerz- oder druck</li> <li>• Vena cava superior Syndrom <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bläulich-rote Schwellung im Kopf, in den Armen und im oberen Brustbereich</li> <li>○ Atembeschwerden</li> <li>○ Bewusstseinsveränderung</li> </ul> </li> </ul>
Zentrales Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• Denkstörungen</li> <li>• Schwäche in Körperteilen</li> <li>• Persönlichkeitsveränderungen</li> <li>• Krampfanfälle</li> <li>• Doppelsehen</li> <li>• Taubheitsgefühl im Gesicht</li> <li>• Sprachstörung</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (34, 35).	

### Diagnosestellung und Klassifikation

Die klinische Untersuchung von MCL-Patient:innen umfasst die Anamnese, einschließlich der Erfassung von B-Symptomen und Komorbiditäten, eine körperliche Untersuchung, die Beurteilung des Leistungsstatus, und gängige Laboruntersuchungen (18, 21). Eine eindeutige Diagnosestellung erfordert jedoch eine Biopsie des befallenen Lymphknotens oder ggf. anderer Gewebe zur histologischen Untersuchung (18, 38). Um die Ausbreitung der Erkrankung bestimmen zu können erfolgen vor Therapiebeginn Untersuchungen des Hals, Thorax und Abdomen mittels Computertomografie und eine Knochenmarkpunktion (18, 21).

Das MCL kann in verschiedenen zytologischen Varianten vorliegen, die bei der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotengewebes bestimmt werden. Die häufigste Variante ist das cMCL, das durch eine monomorphe lymphoide Proliferation von kleinen bis mittelgroßen Lymphomzellen gekennzeichnet ist. Diese Zellen weisen unregelmäßige Kernkonturen, verdichtetes Chromatin und wenig Zytoplasma auf. Darüber hinaus können sich die Lymphomzellen auch als lymphozytisch, pleomorph oder blastär darstellen (2, 18, 38). In der blastären Variante sind die Tumorzellen mittelgroß mit leicht unregelmäßigen, gerundeten Kernen und verteiltem, feinem Chromatin, während in der pleomorphen Variante die Lymphomzellen groß und pleomorph erscheinen, mit unregelmäßigen runden oder spaltigen Kernen und verteiltem, feinem Chromatin (38). Um das MCL von anderen Lymphomentitäten abzugrenzen ist entsprechend aktueller Leitlinien ein immunhistochemischer Nachweis einer *CCND1*-Überexpression oder einer  $t(11;14)(q13;q32)$  mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung notwendig (18). Darüber hinaus kann die Diagnostik die Bestimmung des Immunphänotyps (u.a. Cluster of Differentiation (CD)5+, CD19/20+) und eine Färbung des Proliferationsmarkers Ki67 umfassen (2, 18). Zusätzlich fordert die aktuelle WHO/International Consensus Classification (ICC)-Klassifikation eine p53-Immunhistochemie oder Mutations-analyse (32, 42).

Für die Behandlung und die Abschätzung der Prognose ist die Feststellung des Erkrankungsstadiums von großer Bedeutung. Diese erfolgt anhand der Ann-Arbor/Lugano-Klassifikation unter Berücksichtigung der Ausbreitung des MCL sowie dem Auftreten von typischen B-Symptomen (Tabelle 3-2) (2, 18). Zusätzliche Untersuchungen der Lungen- oder Herzfunktion werden abhängig von der geplanten Therapie durchgeführt. Da die frühe Phase des MCL meist symptomlos verläuft, wird es entweder als Zufallsbefund festgestellt oder in einem späteren Stadium nach Einsetzen von Symptomen (18). Infolgedessen wird die Mehrheit der Patient:innen erst in Stadium IV diagnostiziert (43).

Tabelle 3-2: Erkrankungsstadien gemäß der Ann-Arbor/Lugano-Klassifikation

Stadium <sup>a</sup>	Ausbreitung
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

a: Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen bzw. „B“ bei Vorliegen von nicht erklärbarem Fieber >38°C, nicht erklärbarem Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel) und nicht erklärbarem Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (18).

### Prognose

In der klinischen Praxis wird standardmäßig der im Jahr 2008 entwickelte Mantelzell-Lymphom Internationale Prognostische Index (MIPI) zur Einteilung in Risikogruppen herangezogen (18). Der MIPI berücksichtigt die krankheitsspezifischen, prognostischen Marker Alter, Allgemeinzustand gemessen anhand des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), Lactatdehydrogenase (LHD)-Wert im Verhältnis zur Obergrenze (Upper Limit of Normal, ULN) und die Anzahl der Leukozyten. Basierend auf diesen Faktoren nimmt der MIPI eine Einteilung in drei Risikogruppen (geringes Risiko, intermediäres Risiko und hohes Risiko) vor. Um eine einfache Handhabung zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine vereinfachte Version des MIPI entwickelt. Hierbei werden die prognostischen Faktoren kategorisiert und jeder Kategorie ein Wert von null bis drei zugeordnet (Tabelle 3-3). Durch Addition der Werte lässt sich somit die jeweilige Risikogruppe bestimmen (44). Mittels MIPI kann eine Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) getroffen werden (44, 45).

Tabelle 3-3: Vereinfachter MIPI

Punkte <sup>a</sup>	Alter (Jahre)	ECOG-PS	LDH (ULN)	Leukozytenzahl (10 <sup>9</sup> /l)
0	<50	0-1	<0,67	<6,700
1	50-59	NA	0,67-0,99	6,700-9,999
2	60-69	2-4	1,000-1,49	1,000-14,999
3	≥70	NA	≥1,5000	≥15,000

a: Abhängig von der Summe der Punkte der einzelnen Kategorien wird das Risiko ermittelt:  
Gesamtpunktzahl 0-3: geringes Risiko  
Gesamtpunktzahl 4-5: intermediäres Risiko  
Gesamtpunktzahl 6-11: hohes Risiko  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (44).

Einen weiteren bedeutenden, prognostischen Faktor stellt die Proliferationsrate der Lymphomzellen, gemessen anhand der immunhistologischen Quantifizierung der Ki67-Expression, dar (5, 19). Eine Proliferationsrate  $\geq 30\%$  korreliert mit einer schlechteren Prognose und resultierte in klinischen Studien in einer kürzeren Überlebenszeit (46, 47). Der kombinierte MIPI (combined MIPI, MIPIc) verknüpft den MIPI mit der Proliferationsrate anhand der Ki67-Expression und stratifiziert Patient:innen, basierend auf historischen Daten der Studien MCL Younger und MCL Elderly bis in das Jahr 2014, in vier prognostische Gruppen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 85%, 72%, 43% und 17% (47). Auf diese Weise kann eine differenziertere Prognose vorgenommen werden als es durch den MIPI allein möglich ist (19, 46, 47).

Mutationen des Tumorsuppressors *TP53* treten bei den meisten Tumorentitäten auf. Sie sind jedoch häufiger in fortgeschrittenen Stadien oder bei Tumoren mit einem aggressiven Verlauf zu finden (48). Auch beim MCL sind *TP53*-Abberationen in Form von Mutationen, Deletionen oder Überexpression prognostisch für einen ungünstigen Verlauf (18, 49-52). So wiesen Patient:innen mit Abberationen von *TP53* im Vergleich zu Patient:innen mit nativem *TP53* in klinischen Studien eine kürzere Überlebenszeit sowie eine kürzere Zeit bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs auf (49-52).

Einen prognostischen Wert hat zudem der Zeitpunkt der Krankheitsprogression. Eine frühe Krankheitsprogression, definiert als Progress innerhalb von 24 Monaten, geht dabei mit einer kürzeren Überlebenszeit einher, als es bei einer späten Krankheitsprogression der Fall ist (53-55). Zusätzlich zu den genannten prognostischen Markern sind auch die histologisch klassifizierte blastäre und pleomorphe Variante des MCL mit einem aggressiven Verlauf assoziiert (5).

**Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären MCL**

Im rezidivierten oder refraktären MCL erfolgt eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von erhaltenen Vortherapien, der Dauer bis zum Rezidiv sowie des Allgemeinzustands der Patient:innen (Abbildung 3-2) (18). Das vorliegende AWG ist zudem auf Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL beschränkt, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden.

BTKi stellen dabei eine wichtige Therapieoption in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären MCL dar (6, 18, 56). Hierfür ist in Deutschland gegenwärtig der kovalente BTKi Ibrutinib zugelassen (57). Der Einsatz von Ibrutinib wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) sowohl für Patient:innen empfohlen, die zuvor keine Therapie mit Ibrutinib erhalten haben, als auch für Patient:innen, bei denen nach einer Therapie mit Ibrutinib ein Spätrezidiv vorliegt (18).

Darüber hinaus sind in Deutschland der mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitor Temsirolimus und der Immunmodulator Lenalidomid für die Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL zugelassen (58, 59). Gemäß der DGHO-Leitlinie kann eine Kombination von Temsirolimus mit Bendamustin und Rituximab sowie eine Kombination von Lenalidomid mit Rituximab erwogen werden (18). Zudem stellen Immunchemotherapien, eine Stammzelltransplantation, oder der off-label Einsatz von Venetoclax weitere Therapieoptionen für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL dar, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden (18).

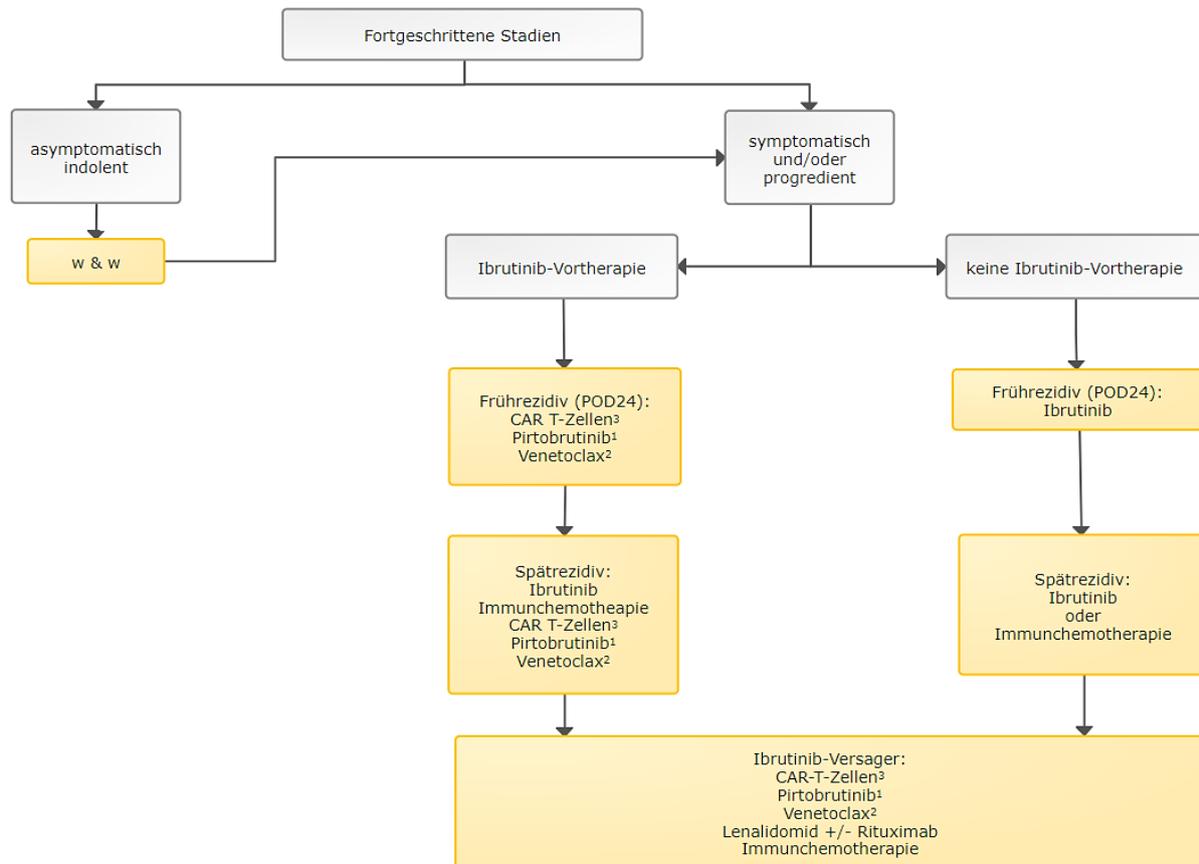


Abbildung 3-2: Therapieempfehlung gemäß DGHO-Leitlinie für das rezidierte, progrediente oder refraktäre MCL

<sup>1</sup>Zum Zeitpunkt der Publikation der DGHO-Leitlinie wurde die Zulassung im Sommer 2023 erwartet. Die Zulassung für Pirtobrutinib wurde am 30.10.2023 erteilt (60).

<sup>2</sup>off label

<sup>3</sup>eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patient:innen in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (18).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Beim MCL handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung. Trotz etablierter Erstlinientherapien erleiden die Patient:innen häufig Rezidive (1). Eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung geht mit einer Verschlechterung der Überlebensprognose einher und mit jeder Therapielinie sinkt die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben (7). Die Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung und die schlechte Prognose im rezidivierten oder fortgeschrittenen Stadium stellen eine große physische und psychische Belastung für Patient:innen dar (61, 62). Entsprechend besteht ein Bedarf für wirksame und verträgliche Therapieoptionen, die das Voranschreiten der Erkrankung verzögern. Die Empfehlung, Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, wann immer möglich, in klinische Studien einzuschließen, unterstreicht diesen Bedarf (18, 21, 56).

Ibrutinib erreicht bei etwa zwei Drittel der Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ein Ansprechen (63). Die Therapie geht jedoch mit Nebenwirkungen einher, die sich nicht ausschließlich auf die Inhibierung der BTK zurückführen lassen. Hierzu zählen Hautausschlag, Diarrhö, Arthralgie, Vorhofflimmern und schwere Blutungen (57, 63-65). Die Behandlung des Vorhofflimmerns umfasst in der Regel Maßnahmen zur Herzrhythmuskontrolle sowie Schlaganfallprävention in Form von Antikoagulation. Dies steigert jedoch die ohnehin durch die Einnahme von Ibrutinib erhöhte Blutungsneigung weiter (66). Entsprechend sollte bei Patient:innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren abgewogen werden, ob der Einsatz von Ibrutinib gerechtfertigt ist (57). Ältere Patient:innen haben häufig multiple Komorbiditäten, sodass Ibrutinib oft nicht die gewünschte Verträglichkeit bietet. In dieser MCL-Population wird eine verträglichere Therapiealternative benötigt (67).

Neben Ibrutinib sind in Deutschland zudem Temsirolimus und Lenalidomid für die Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL zugelassen (58, 59). Temsirolimus erzielt bei Patient:innen mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung jedoch nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) (68). Darüber hinaus besteht bei älteren Patient:innen ( $\geq 65$  Jahre), die die Mehrheit der Patient:innen mit MCL ausmachen, ein höheres Risiko für Nebenwirkungen, wie Pleuraergüsse, Angstzustände, Depressionen, Schlaflosigkeit oder Atemnot (2, 18, 59). Auch bei einer gleichzeitigen Einnahme mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und/oder Calciumkanalblockern, die bei der Behandlung verschiedener Herzerkrankungen eingesetzt werden, besteht ein erhöhtes Risiko in Form von angioneurotischen Ödemen (59). Hinzu kommt, dass Temsirolimus als intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht wird (59). Da hierfür ein Krankenhausbesuch notwendig ist, resultiert aus der Therapie eine zusätzliche Belastung für die Patient:innen, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirkt. Die Lenalidomid-Monotherapie ist gegenüber BTKi unterlegen und führt zu einer geringen Ansprechrate, was den Einsatz beschränkt (69, 70). Gemäß der Leitlinie der DGHO kann Lenalidomid zudem in Kombination mit Rituximab angewendet werden (18). Hierbei wurden für die Kombinationstherapie höhere Ansprechraten als bei der Monotherapie bei vergleichbarer Verträglichkeit beobachtet (71). Unter Lenalidomid wurden Fälle eines Tumorlysesyndroms sowie Tumor-Flare-Reaktionen (TFR), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, berichtet. Besonders gefährdet sind hiervon Patient:innen mit MCL, die einen hohen MIPI-Score oder eine große Tumormasse haben (58).

Außerdem stellt eine Immunchemotherapie im Rezidiv, insbesondere bei einer initialen Remissionsdauer von mehr als 24 Monaten, eine weitere Behandlungsoption dar. Das verwendete Therapieschema richtet sich hierbei nach der Primärtherapie (18). Die verschiedenen Immunchemotherapien erreichen in der Erstlinienbehandlung zwar teils hohe Ansprechraten von 93% bei BR (72), 42-91% bei R-CHOP (72, 73) und 53% bei VR-CAP (72) gehen jedoch mit erheblichen und teils kumulativen Toxizitäten wie kardiotoxischen Effekten oder Hämatotoxizitäten einher (74-76). So sind z.B. Doxorubicin, Cyclophosphamid oder Bortezomib mit erhöhtem Risiko einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion und Cisplatin mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert (76).

Neben den zugelassenen Therapieoptionen kann zudem auch Venetoclax bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL eingesetzt werden (18). Venetoclax inhibiert das anti-apoptotische Protein B-Zell-Lymphom-2 (B-Cell-Lymphoma-2, BCL-2) und leitet dadurch die Apoptose von B-Zellen ein (77, 78). Bei längerer Anwendung bilden sich jedoch bei vielen Patient:innen Resistenzmutationen gegenüber Venetoclax aus, die die Bindungsaffinität an BCL-2 und somit die Wirksamkeit verringern (79). Die Dauer des Ansprechens mit Venetoclax ist begrenzt (18). Auch unter Venetoclax besteht ein Risiko eines Tumorlysesyndroms, das während der Behandlung fortbesteht und dessen Auftreten unter anderem von bestehenden Komorbiditäten abhängig ist (80).

Zusammengefasst stehen für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ohne vorherige BTKi-Therapie 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 Progression der Erkrankung und eine damit einhergehende Reduktion der physischen und psychischen Belastung bei guter Verträglichkeit der Patient:innen ermöglichen.

Durch jüngere Studienergebnisse (81), 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 Modul 4B) 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. Im Versorgungsalltag ist das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib allgemein bekannt, da der Wirkstoff bereits seit Dezember 2020 in anderen Indikationen zugelassen ist (82). Das Auftreten und die Handhabung der entsprechenden unerwünschten Ereignisse sind Teil der klinischen Routine und können sicher behandelt werden (83, 84). Acalabrutinib weist als BTKi der zweiten Generation ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen (85, 86).

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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Daten zur Epidemiologie des MCL im Allgemeinen sowie für Deutschland im Speziellen sind in der Literatur nur unzureichend verfügbar. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass es sich beim MCL um eine seltene Erkrankung handelt. Daher werden die Inzidenz und die Prävalenz des MCL im Folgenden näherungsweise anhand epidemiologischer Daten zu der übergeordneten Erkrankung des NHL hergeleitet. Diese Herleitung ist mit Unsicherheiten behaftet.

#### **Inzidenz**

Gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 wird das MCL mit dem Code C83.1 klassifiziert. Repräsentative epidemiologische Daten für Deutschland sind allerdings nur für die Gesamtheit der NHL verfügbar. Der Bericht „Krebs in Deutschland“ wird gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), dem Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben. Er wird als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung angesehen. Darin werden die offiziellen Angaben zur altersstandardisierten Inzidenz der NHL unter den ICD-10-Codes C82-C88 zusammengefasst. Im aktuellen Bericht mit Daten aus den Jahren 2019/2020 werden zudem Angaben zum prozentualen Anteil der Patient:innen mit MCL an der Gesamtheit der NHL-Fälle gemacht (9). Aktuellere Daten zu der Gesamtheit der NHL sind des Weiteren im Rahmen einer Erfassung des RKI für das Jahr 2022 verfügbar (87). Das ZfKD wertet jährlich die bundesweiten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland aus und stellt eine zuverlässige Quelle dar.

Gemäß des Berichtes „Krebs in Deutschland“ erkrankten im Jahr 2020 10.090 Männer und 8.230 Frauen an einem NHL. Der Anteil der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL betrug in den Jahren 2019 bis 2020 hierbei 7% für Männer und 4% für Frauen (9). Hieraus lassen sich für das Jahr 2020 706 Männer und 329 Frauen mit MCL berechnen (siehe Tabelle 3-4).

Im Jahr 2022 erkrankten 9.826 Männer und 8.106 Frauen an einem NHL (87). Unter Annahme eines konstanten Anteils der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL ergibt sich für das Jahr 2022 eine Gesamtzahl der MCL-Neuerkrankungen von 1.012 Patient:innen. Diese setzt sich aus 688 neuerkrankten Männern und 324 neuerkrankten Frauen zusammen (siehe Tabelle 3-4). Diese Annahmen sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Anteilswerte der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL aus Einzeljahren stammen und Schwankungen unterliegen können.

Tabelle 3-4: Inzidenz des NHL (ICD-10 C82-C88) und des MCL (ICD-10 C83.1) in Deutschland

	Neuerkrankungen NHL	Anteil MCL <sup>a</sup>	Neuerkrankungen MCL
<b>2019</b>			
Männer	10.500	7%	735
Frauen	8.490	4%	340
Gesamt	18.990	-	1.075
<b>2020</b>			
Männer	10.090	7%	706
Frauen	8.230	4%	329
Gesamt	18.320	-	1.036
<b>2022</b>			
Männer	9.826 <sup>b</sup>	7%	688
Frauen	8.106 <sup>b</sup>	4%	324
Gesamt	17.932	-	1.012
<p>a: Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland“ gibt den Anteil der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL mit 7% für Männer und 4% für Frauen an. Für die Berechnung der MCL-Neuerkrankungen im Jahr 2022 wird ein konstanter Anteil der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL angenommen.</p> <p>b: Nachträgliche Erfassung seitens des RKI.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (9, 87, 88).</p>			

## Prävalenz

Laut RKI liegt die 5-Jahres-Prävalenz für die Gesamtheit der NHL im Jahr 2022 bei 35.400 Männern und 30.000 Frauen (87). Bezogen auf die Prävalenz ist in den Berichten „Krebs in Deutschland“ jedoch kein Anteil der MCL-Erkrankungen an der Gesamtheit der NHL ausgewiesen. Wie bereits in früheren Verfahren seitens des IQWiG angemerkt, ist die analoge Verwendung der zuvor dargestellten Anteile der Inzidenz (7% für Männer und 4% für Frauen in 2019/2020) für die Prävalenz nicht plausibel. Das MCL ist mit einer im Vergleich zu anderen NHL ungünstigeren Prognose verbunden. Daher ist für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen als für die Prävalenz (89). Eine analoge Verwendung der Anteile der Inzidenz stellt folglich eine Überschätzung der Prävalenz dar.

Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird zur Ermittlung der Prävalenz eine Spanne gebildet. Werden näherungsweise die auf die Inzidenz bezogenen Anteile von 7% für Männer und 4% für Frauen auch für die Prävalenz herangezogen, ergibt sich für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz des MCL von 2.478 Männern und 1.200 Frauen bzw. insgesamt 3.678 Patient:innen (siehe Tabelle 3-5). Diese Werte bilden die Obergrenze der Spanne.

Tabelle 3-5: Prävalenz des NHL (ICD-10 C82-C88) und des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2022 (Obergrenze)

Prävalenz	Prävalente Fälle NHL	Anteil MCL an NHL <sup>a</sup>	Prävalente Fälle MCL (Obergrenze) <sup>b</sup>
Männer	35.400	7%	2.478
Frauen	30.000	4%	1.200
Gesamt	65.400	-	3.678

a: Der Anteil des MCL an prävalenten NHL-Fällen ist in den Berichten „Krebs in Deutschland“ nicht ausgewiesen. Daher werden für diese Berechnungen näherungsweise die auf die Inzidenz bezogenen Anteile von 7% für Männer und 4% für Frauen auch für die Prävalenz angenommen. Da das MCL mit einer im Vergleich zu anderen NHL ungünstigeren Prognose verbunden ist, sind die Anteile überschätzt.

b: Berechnung der MCL-Erkrankungen als Anteile an der Gesamtheit der NHL.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (9, 87, 88).

Zur Ermittlung der Untergrenze wird auf aktuelle Angaben zur MCL-Prävalenzrate je 100.000 Einwohner zurückgegriffen, analog zu einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zu MCL (89). Im genannten Verfahren wurden drei Datenquellen zur Ermittlung der Prävalenzrate verwendet: Angaben des RKI, Angaben aus dem Orphanet-Report, sowie Angaben aus einer Krankenkassendatenanalyse. Die Ermittlung anhand der Angaben des RKI unterliegt u.a. der bereits o.g. Limitation und ist bereits im Rahmen der Ermittlung der Obergrenze berücksichtigt. Details zur Krankenkassendatenanalyse wurden im genannten Verfahren nicht veröffentlicht, sodass auch diese Angaben mit Unsicherheiten verbunden sind; zudem sind die Daten zwischenzeitlich möglicherweise als veraltet anzusehen.

Für den Report des Orphanets ist hingegen eine aktuelle Version aus Oktober 2024 verfügbar. Der Report basiert auf einer systematischen Recherche in folgenden Quellen (90):

- Registerdaten (z.B. RARECARE, EUROCAT, etc.)
- Nationale und internationale Gesundheitsinstitutionen und Behörden (z.B. EMA, WHO, etc.)
- MEDLINE mit Suchbegriffen für die spezifische Krankheit (hier: MCL) kombiniert mit Suchtermen für Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz
- Medizinische Literatur, einschließlich grauer Literatur und Expertenberichten;
- Experten im Orphanet-Netzwerk.

Für MCL wird im Orphanet-Report eine Prävalenzrate von 3,5 je 100.000 Einwohner:innen berichtet, basierend auf europäischen Datenquellen (90). Die sich daraus ergebende Anzahl an prävalenten Patient:innen relativ zur deutschen Gesamtbevölkerung ist in Tabelle 3-6 dargestellt. In der vergangenen Version des Orphanet-Reports aus dem Jahr 2019 wurde ebenfalls eine Prävalenzrate von 3,5 je 100.000 Einwohner:innen berichtet, was darauf hindeutet, dass die Prävalenzrate in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben ist (91).

Tabelle 3-6: Prävalenz des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2022 (Untergrenze)

	<b>Prävalenz</b>
Gesamtbevölkerung in Deutschland, Stichtag: 31.12.2022	83.118.501
MCL-Prävalenzrate je 100.000 Einwohner	3,5
Anzahl MCL-Patient:innen in der Gesamtbevölkerung	2.909
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (88, 90, 92).	

Die ermittelten Angaben zur Prävalenz sind mit Unsicherheiten behaftet. Die Autor:innen des Orphanet-Reports machen keine Angaben zum Veröffentlichungszeitpunkt sowie weiterer Details der eingeschlossenen Studien, und es wurden keine Angaben zur Validität gemacht (90). Die Angaben des Reports basieren auf europäischen Daten. Da die NHL-Erkrankungsraten in Europa insgesamt auf einem vergleichbaren Niveau sind, ist davon auszugehen, dass die Werte auch für den deutschen Versorgungskontext herangezogen werden können (93). Insgesamt liegt durch die zugrundeliegende systematische Recherche eine aktuelle und belastbare Quelle zur Ableitung der Prävalenz vor (90).

Für die Prävalenz ergibt sich insgesamt eine Spanne von 2.909-3.678 Patient:innen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der MCL-Erkrankten in Deutschland

Prävalenz	Untergrenze	Obergrenze	Mittelwert
Prävalenz des MCL	2.909	3.678	3.294
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (88).			

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: 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)
Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	143 <sup>a</sup> (65-221)	128 <sup>a</sup> (58-197)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

### Herleitung der Zielpopulation

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, keine veröffentlichten Daten vor. Zudem steht Literatur zur Epidemiologie des MCL im Allgemeinen sowie für Deutschland im Speziellen nur in unzureichendem Umfang zur Verfügung, da es sich bei dem MCL um eine seltene Erkrankung handelt. Im Folgenden wird die Zielpopulation anhand der in Abbildung 3-3 dargestellten Schritte hergeleitet. Datenquellen werden bei jedem Schritt separat genannt.

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden aus den verwendeten Quellen die zugehörigen Seitenzahlen angegeben. Es wird mit gerundeten Zahlenwerten gerechnet. Die der Herleitung zugrundeliegenden Daten sind mit Unsicherheiten behaftet, die beim jeweiligen Schritt ausgeführt werden.

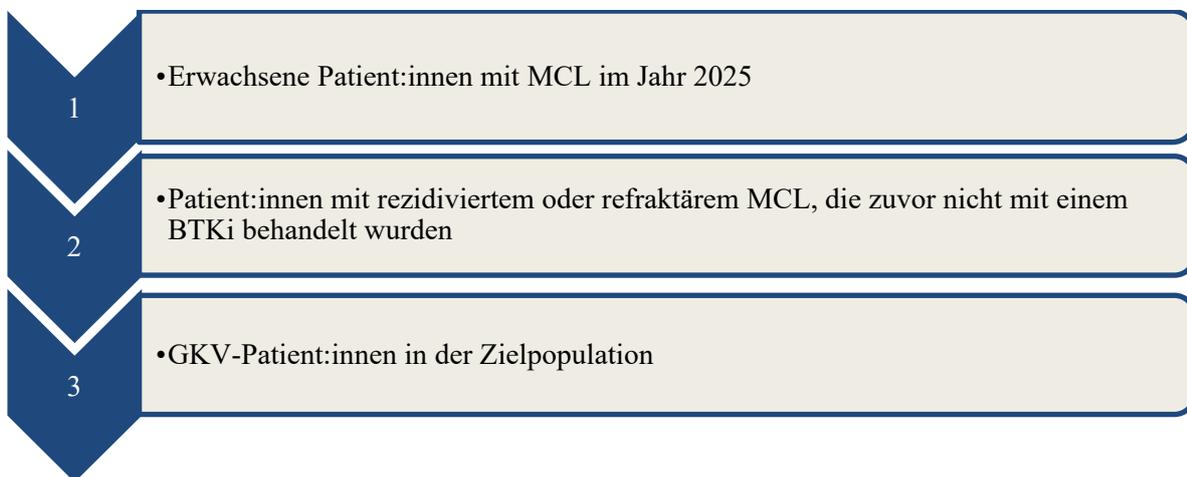


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Acalabrutinib im vorliegenden AWG

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### **1. Schritt (Erwachsene Patient:innen mit MCL im Jahr 2025)**

Als Ausgangspunkt für die Herleitung der Zielpopulation werden die Inzidenz (Untergrenze) und die Prävalenz (Obergrenze) des MCL herangezogen. Bezüglich der Inzidenz wird auf die Angaben des RKI zu NHL-Neuerkrankungen und dem Anteil der MCL-Neuerkrankungen sowie der in Tabelle 3-9 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2025 zurückgegriffen. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, sind diese Annahmen mit Unsicherheiten behaftet, da die Anteilswerte der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL aus Einzeljahren stammen und Schwankungen unterliegen können, wodurch sowohl eine Unter- als auch Überschätzung erfolgen kann.

Für die Abschätzung der Prävalenz wird der Mittelwert aus der Untergrenze (2.913 Patient:innen) und der Obergrenze (3.687 Patient:innen) der für das Jahr 2025 prognostizierten Prävalenz verwendet (Tabelle 3-9). Für die Berechnung der Untergrenze wurde die MCL-Prävalenzrate je 100.000 Einwohner:innen aus dem aktuellen Orphanet-Report herangezogen (90). Die für das Jahr 2025 prognostizierte Prävalenz in Deutschland wurde unter der Annahme einer konstant gebliebenen Prävalenzrate basierend auf der Prävalenz für die Jahre 2018, 2020 und 2022 mittels linearer Regression berechnet. Für die Berechnung der Obergrenze wurden die Angaben zur Prävalenz des NHL vom RKI herangezogen sowie die angegebenen Anteile an MCL-Neuerkrankungen an allen NHL auch für die Prävalenz verwendet (9, 87). Hierbei stellt die analoge Verwendung der Anteile der Neuerkrankungen eine Überschätzung der Prävalenz dar, da das MCL mit einer im Vergleich zu anderen NHL ungünstigeren Prognose verbunden ist.

Für das Jahr 2025 ist demnach von einer Inzidenz des MCL von 968 und einer Prävalenz von 3.300 Patient:innen auszugehen, wodurch sich eine Spanne von **968-3.300** Patient:innen ergibt.

Tabelle 3-9: Hochrechnung der Inzidenz und der Prävalenz für das Jahr 2025

Patient:innen mit MCL im Jahr 2025	Parameter/ Hochrechnung	Jahr						
		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2025
Untergrenze	Inzidenz	1.095	1.045	1.075	1.036	k.A. <sup>a</sup>	1.012	<b>968<sup>b</sup></b>
Obergrenze	Prävalenz (Untergrenze)	-	2.906 <sup>c</sup>	-	2.910 <sup>c</sup>	-	2.909 <sup>c</sup>	2.913 <sup>d</sup>
	Prävalenz (Obergrenze)	k.A. <sup>e</sup>	3.668	k.A. <sup>e</sup>	3.678	k.A. <sup>e</sup>	3.678	3.687 <sup>b</sup>
	Prävalenz (Mittelwert)	-	-	-	-	-	-	<b>3.300</b>

a: Für das Jahr 2021 liegen keine Daten vor.  
b: Ermittelt durch lineare Regression anhand der Werte zur Gesamtheit der NHL aus den Jahren 2017 bis 2020 der RKI-Krebsregisterbände sowie die Erfassung des RKI für das Jahr 2022 herangezogen. Für die Berechnung des Anteils der MCL Erkrankungen an der Gesamtheit der NHL wird näherungsweise ein Anteil von 7% für Männer und 4% für Frauen herangezogen (9). Da die vorliegenden, historischen Angaben des RKI anhand ganzer Zahlenwerte dargestellt werden, wird auch im Folgenden mit ganzen Zahlenwerten weitergerechnet.  
c: Berechnet basierend auf der Prävalenzrate des Orphanet-Reports unter der Annahme, dass diese über den betrachteten Zeitraum konstant geblieben ist (90). Werte wurden berechnet für die Jahre, in denen auch Daten des RKI vorliegen, mit dem Bevölkerungsstand in diesen Jahren (92, 94, 95).  
d: Ermittelt durch lineare Regression anhand der berechneten Patient:innenzahlen für 2018, 2020, 2022 analog zur Berechnung der Prävalenz anhand der Daten des RKI.  
e: Den Angaben der RKI-Krebsregisterbände für die Jahre 2017 bis 2020 lassen sich keine Prävalenzangaben für die Jahre 2017 und 2019 entnehmen (9, 96).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (9, 87, 88, 90, 92, 94-96)

## **2. Schritt (Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden)**

Für die Bestimmung des Anteils der Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, wurden Daten des RUBIN Registers (RUBIN Registry platform Hematological Malignancies) zur Zweitlinienbehandlung des MCL herangezogen (97). Hierbei werden die Daten aus dem Jahr 2024 als aktuellster Datenstand verwendet (97). Gemäß des RUBIN Registers (Seite 6) erhielten im Jahr 2024 93,3% der Patient:innen in der Zweitlinie eine Therapie mit BTKi (Ibrutinib oder Zanubrutinib) (97). Daraus ergibt sich ein Anteil von 6,7% der Patient:innen, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden und somit für eine Therapie mit Acalabrutinib in Frage kommen.

Die Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet. Erstens stehen Daten für die Behandlung mit BTKi in späteren Therapielinien nicht zur Verfügung, wodurch die Anteilswerte ggf. unterschätzt sein könnten. Zweitens wurde unterstellt, dass Patient:innen keine Kombinations-therapie aus Ibrutinib und Zanubrutinib erhielten (die Anteilswerte der Einzelsubstanzen wurden addiert, obwohl Mehrfachnennungen möglich waren). Da die Kombination aus Ibrutinib+Zanubrutinib weder zugelassen noch empfohlen ist, ist durch dieses Vorgehen von einer geringen Unschärfe auszugehen. Zudem basiert die Analyse auf einem verhältnismäßig kleinen Kollektiv an Patient:innen, da es sich um eine seltene Erkrankung handelt. Im Abgleich mit dem Vorjahr ergeben sich jedoch ähnlich hohe Anteile an Patient:innen mit BTKi-Therapie. Zudem handelt es sich beim RUBIN Register um eine deutschlandspezifische, repräsentative Datenquelle mit hoher Datenqualität, Aktualität und externer Validität. Insgesamt sind die Daten als robust anzusehen.

Abschließend unterliegen die Angaben der Limitation, dass die aktuelle Entwicklung der Therapielandschaft nicht abgebildet werden konnte. Durch die Ergebnisse der Studie TRIANGLE (81) ist davon auszugehen, dass perspektivisch ein BTKi-haltiges Therapieregime in der Erstlinie die Standardtherapie darstellen wird. Trotz noch ausstehender Zulassung (98) wird das entsprechende Therapieregime bereits in der aktuellen Leitlinie der DGHO als zulassungsüberschreitende Therapieoption benannt (18) und nimmt einen relevanten Stellenwert in der Versorgung ein (81). Folglich ist perspektivisch von einem sehr geringen Anteil (<5%) an Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ohne BTKi-Vortherapie auszugehen. Die hier erfolgte Ermittlung des Anteils an Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, stellt entsprechend eine Überschätzung dar.

Es ergeben sich **65-221** Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden ( $968 \times 0,067 = 65$  bzw.  $3.300 \times 0,067 = 221$ ).

### **3. Schritt (GKV-Patient:innen in der Zielpopulation)**

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2024 mit 74.412.613 Versicherten angegeben (Seite 62) (99). Gemäß dem Statistischen Bundesamt (Destatis) betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland für das Jahr 2024 83.555.478 Einwohner:innen (Seite 1) (100). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 89,06% errechnen.

Die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation beläuft sich somit auf **58-197** Patient:innen ( $65 \times 0,8906 = 58$  bzw.  $221 \times 0,8906 = 197$ ). Die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **128** Patient:innen.

Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Rechenschritt	Population	Anteil in % <sup>a</sup>	Anzahl <sup>a</sup>	Quelle
1	Erwachsene Patient:innen mit MCL im Jahr 2025	-	968-3.300	Eigene Berechnung; basierend auf RKI-Krebsregisterbänden für die Jahre 2017/2018 S. 137 (96) sowie 2019/2020 S. 126 (9) sowie Erfassung des RKI für das Jahr 2022, S. 1 (87) und den Daten des Orphanet-Reports 2024, S. 117 (90) unter Berücksichtigung des Bevölkerungsstandes für die Jahre 2018 S. 1 (95), 2020 S. 1 (94), 2022 S. 1 (92) als Fortschreibung der Prävalenz mittels linearer Regression (88)
2	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	6,7%	143 <sup>b</sup> (65-221)	RUBIN Registry platform Hematologic Malignancies 2025, S. 6 (97)
3	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	89,06%	128 <sup>b</sup> (58-197)	BMG 2024, S. 62 (99) Destatis 2025, S. 1 (100)
<p>a: Gerundete Zahlenwerte.  b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (88).</p>				

### Anmerkung mit Blick auf die Einordnung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung früherer Beschlüsse

Da es sich bei dem vorliegenden AWG um ein neu zu bewertendes AWG handelt, liegen keine früheren Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Eine entsprechende Einordnung der Patientenzahlen ist demnach nicht möglich.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Innerhalb der nächsten Monate und Jahre wird ein starker Rückgang der Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, erwartet. Im Rahmen der Studie TRIANGLE wurde Ibrutinib in Kombination mit R-CHOP zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit zuvor unbehandeltem MCL, die für eine ASCT geeignet sind untersucht und kürzlich für die Zulassung bei der EMA eingereicht (81, 98). Aufgrund der positiven Studienergebnisse wird das Ibrutinib-haltige Therapieregime in der Erstlinie bereits als zulassungsüberschreitende Therapieoption in der Leitlinie der DGHO benannt und in der klinischen Praxis angewendet (18). Darüber hinaus wird auch Acalabrutinib in einer klinischen Phase III-Studie in der Kombination mit Bendamustin+Rituximab in der Erstlinie untersucht (NCT02972840 (101)). Eine entsprechende Zulassung wurde kürzlich erteilt (102). Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch die Zulassung von BTKi in der Erstlinientherapie des MCL aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit die gegenwärtigen Therapien ersetzt 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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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
Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Zusatznutzen nicht belegt <sup>a</sup>	128 <sup>b</sup> (58-197)
<p>a: Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT 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 BTK-Inhibitor behandelt wurden, dazu bei, als neue Behandlungsoption die bisherige Therapielandschaft zu erweitern.</p> <p>b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (88).</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der in Modul 4B, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation, die der hier dargestellten Zielpopulation entspricht. Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, trägt Acalabrutinib dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf für erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, zu decken und stellt eine weitere Therapieoption im AWG dar. Die Größe der Zielpopulation wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

### 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 beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten auf Grundlage aktuell gültiger, evidenzbasierter Leitlinien der DGHO (18). Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur entnommen. Im Falle von Übersichtsarbeiten wurden die dort getroffenen Aussagen mit den Aussagen aus den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med.* 2022;12(3).
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv62-iv71.
3. Fichtner M, Dreyling M, Binder M, Trepel M. The role of B cell antigen receptors in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):164.
4. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3416-23.
5. Silkenstedt E, Dreyling M. Mantle cell lymphoma-Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Hematol Oncol.* 2023;41 Suppl 1:36-42.
6. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024;204(1):108-26.
7. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 2019;9(6):50.
8. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1449-58.
9. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
10. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443-59.
11. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
12. Dong Y, Pi X, Bartels-Burgahn F, Saltukoglu D, Liang Z, Yang J, et al. Structural principles of B cell antigen receptor assembly. *Nature.* 2022;612(7938):156-61.
13. Carlberg C, Velleuer E, Molnár F. Cells and Tissues of the Immune System. In: Carlberg C, Velleuer E, Molnár F, editors. *Molecular Medicine: How Science Works.* Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 211-27.
14. Bassing CH, Swat W, Alt FW. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J recombination. *Cell.* 2002;109 Suppl:S45-55.
15. Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal Centers. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:413-42.

16. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
17. Sklyar I, Iarovaia OV, Gavrilov AA, Pichugin A, Germini D, Tsfasman T, et al. Distinct Patterns of Colocalization of the CCND1 and CMYC Genes With Their Potential Translocation Partner IGH at Successive Stages of B-Cell Differentiation. *J Cell Biochem*. 2016;117(7):1506-10.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. 2023.
19. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
20. Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(13):2927-38.
21. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol*. 2022;97(5):638-56.
22. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(5):795-807.
23. Vegliante MC, Palomero J, Perez-Galan P, Roue G, Castellano G, Navarro A, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175-85.
24. Pighi C, Gu T, Dalai I, Barbi S, Parolini C, Bertolaso A, et al. Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling. *Cell Oncol*. 2011;34(2):141-53.
25. Saba NS, Liu D, Herman SEM, Underbayev C, Tian X, Behrend D, et al. Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF- $\kappa$ B activation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(1):82-92.
26. Rudelius M, Pittaluga S, Nishizuka S, Pham T, Fend F, Jaffe E, et al. Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis and survival of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006;108(5):1668-76.
27. Myklebust J, Brody J, Kohrt H, Kolstad A, Czerwinski D, Wälchli S, et al. Distinct patterns of B-cell receptor signaling in non-Hodgkin lymphomas identified by single-cell profiling. *Blood*. 2017;129(6):759-70.
28. Mouhssine S, Maher N, Matti BF, Alwan AF, Gaidano G. Targeting BTK in B Cell Malignancies: From Mode of Action to Resistance Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6).
29. Merolle MI, Ahmed M, Nomie K, Wang ML. The B cell receptor signaling pathway in mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9(38):25332-41.
30. Kuo P-Y, Jatiani SS, Rahman AH, Edwards D, Jiang Z, Ahr K, et al. SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development. *Blood*. 2018;131(20):2247-55.
31. Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, Darzentas N, Murray F, Delfau-Larue M-H, Pedersen LB, et al. Is there a role for antigen selection in mantle cell lymphoma? Immunogenetic support from a series of 807 cases. *Blood*. 2011;118(11):3088-95.
32. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.

33. Oishi N, Montes-Moreno S, Feldman AL. In situ neoplasia in lymph node pathology. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2018;35(1):76-83.
34. Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Mantle cell lymphoma facts. 2014. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/mantlecelllymphoma.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/mantlecelllymphoma.pdf).
35. American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma Early Detection, Diagnosis, and Staging [Stand: 15.02.2024]. 2024. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8719.00.pdf>.
36. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586-91.
37. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2119-23.
38. Li S, Xu J, You MJ. The pathologic diagnosis of mantle cell lymphoma. *Histol Histopathol*. 2021;36(10):1037-51.
39. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Cappella C, Venco A, et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1995;6(3):257-62.
40. Vergote V, Janssens A, Andre M, Bonnet C, Van Hende V, Van Den Neste E, et al. Results from the Belgian mantle cell lymphoma registry. *Acta Clin Belg*. 2017;72(3):172-8.
41. Jain AG, Chang CC, Ahmad S, Mori S. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(12):85.
42. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
43. Cencini E, Calomino N, Franceschini M, Dragomir A, Fredducci S, Esposito Vangone B, et al. Survival Outcomes of Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective, 15-Year, Real-Life Study. *Hematol Rep*. 2024;16(1):50-62.
44. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65.
45. Shah BD, Martin P, Sotomayor EM. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer Control*. 2012;19(3):227-35.
46. Determann O, Hoster E, Ott G, Wolfram Bernd H, Loddenkemper C, Leo Hansmann M, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2008;111(4):2385-7.
47. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-94.
48. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(1):a001008.

49. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.
50. Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A, Salaverria I, Martin-Garcia D, Jares P, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18250-5.
51. Halldorsdottir AM, Lundin A, Murray F, Mansouri L, Knuutila S, Sundstrom C, et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(12):1904-8.
52. Greiner TC, Dasgupta C, Ho VV, Weisenburger DD, Smith LM, Lynch JC, et al. Mutation and genomic deletion status of ataxia telangiectasia mutated (ATM) and p53 confer specific gene expression profiles in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2352-7.
53. Eskelund CW, Dimopoulos K, Kolstad A, Glimelius I, Raty R, Gjerdrum LMR, et al. Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3. *HemaSphere*. 2021;5(1):e510.
54. Sarkozy C., Chartier L., Ribrag V., Gressin R., Geisler C., Kluin-Nelemans H., et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical End Point of Poor Survival in Mantle Cell Lymphoma from 1280 Patients on Clinical Trials. *Blood*. 2023;142 (Supplement 1):299.
55. Freitas J, Pereira D, Moreira C, Chacim S, Domingues N, Espírito Santo A, et al. PB2077: POD12 and POD24 – A new surrogate marker in mantle cell lymphoma treatment? . *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):1948-9.
56. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas (Version 2.2025). 2025.
57. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: Februar 2025]. 2025.
58. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln (Lenalidomid) [Stand: März 2024]. 2024.
59. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel® (Temsirolimus) [Stand: Juni 2024]. 2024.
60. European Medicines Agency (EMA). Jaypirca [Stand: 25.04.2025]. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca>.
61. Walburg V, Rueter M, Lamy S, Compaci G, Lapeyre-Mestre M, Laurent G, et al. Fear of cancer recurrence in Non- and Hodgkin lymphoma survivors during their first three years of survivorship among French patients. *Psychology, health & medicine*. 2019;24(7):781-7.
62. Luigjes-Huizer YL, Tauber NM, Humphris G, Kasparian NA, Lam WWT, Lebel S, et al. What is the prevalence of fear of cancer recurrence in cancer survivors and patients? A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Psycho-Oncology*. 2022;31(6):879-92.
63. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.

64. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42.
65. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):48-58.
66. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv.* 2017;1(20):1739-48.
67. Allouchery M, Tomowiak C, Lombard T, Perault-Pochat MC, Salvo F. Safety Profile of Ibrutinib: An Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:769315.
68. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III Study to Evaluate Tamsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(23):3822-9.
69. Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319-31.
70. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):171.
71. Ruan J, Martin P, Christos P, Cerchietti L, Tam W, Shah B, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(19):2016-25.
72. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoiloova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(10):944-53.
73. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. 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. *The Lancet.* 2013;381(9873):1203-10.
74. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(11):1256-69.
75. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
76. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-8.
77. Roberts AW, Huang D. Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(1):89-98.
78. Tracey L, Pérez-Rosado A, Artiga MJ, Camacho FI, Rodríguez A, Martínez N, et al. Expression of the NF- $\kappa$ B targets BCL2 and BIRC5/Survivin characterizes small B-cell and aggressive B-cell lymphomas, respectively. *The Journal of Pathology.* 2005;206(2):123-34.

79. Zhao S, Kanagal-Shamanna R, Navsaria L, Ok CY, Zhang S, Nomie K, et al. Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. *Am J Hematol.* 2020;95(6):623-9.
80. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax) [Stand: September 2024]. 2024.
81. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2024;403(10441):2293-306.
82. Lauer Fischer GmbH. Basis-Info. Historie. Calquence 100 mg Hartkapseln. 2025. Aufgerufen am: 09.04.2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
83. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Addendum to Edition 2.0; 19.04.2021) - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2021.
84. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
85. Cai L, Roos J, Miranda PAP, Liljas B, Rule S, Wang M. Matching-adjusted indirect comparison of Acalabrutinib versus Ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Medical Economics.* 2024;27(1):1552-7.
86. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, Song J, Signorovitch J, Zhao J, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Ther.* 2019;41(11):2357-79 e1.
87. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Non-Hodgkin-Lymphome [Stand: 30.12.2024]. 2024. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome_node.html).
88. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Acalabrutinib. 2025.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 386. Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.
90. Orpha.net. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). 2024.
91. Orpha.net. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). 2019.
92. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022. Bevölkerungsstand zum 31.12.2022 [Stand: 16.08.2024]. 2024. Aufgerufen am: 20.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1343596>.
93. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.

94. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. Bevölkerungsstand zum 31.12.2020 [Stand: 21.06.2021]. 2021. Aufgerufen am: 13.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
95. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2018. Bevölkerungsstand zum 31.12.2018 [Stand: 05.08.2019]. 2019. Aufgerufen am: 13.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
96. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
97. iOMEDICO AG. RUBIN Registry platform Hematologic Malignancies. Quarterly report - Patients with mantle cell lymphoma (MCL) [Database cut: 31 Mar 2025]. 2025.
98. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson submits application to the European Medicines Agency seeking approval of a new indication for IMBRUVICA® (ibrutinib) in adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who are eligible for autologous stem cell transplant [Stand: 18.12.2024]. 2024. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-submits-application-to-the-european-medicines-agency-seeking-approval-of-a-new-indication-for-imbruvica-ibrutinib-in-adult-patients-with-previously-untreated-mantle-cell-lymphoma-mcl-who-are-eligible-for-autologous-stem-cell-transplant>.
99. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2024. 2024.
100. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [Stand: 27.02.2025]. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>.
101. ClinicalTrials.gov. NCT02972840 - A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL [Stand: 06.03.2025]. 2025. Aufgerufen am: 14.05.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840?cond=mcl&intr=acalabrutinib&page=3&rank=21>.
102. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 2.5.2025 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2020)7760 final erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Calquence - Acalabrutinib" 2025.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Acalabrutinib Monotherapie</b>					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Kontinuierlich 2x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Bendamustin+Rituximab</b>					
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 2	4-6	2	8-12
Rituximab (Ituxredi)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
<b>Lenalidomid±Rituximab</b>					
Lenalidomid (Lenalidomid AbZ)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus Tag 1-21	13	21	273,8
Rituximab (Ituxredi)		<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 und 22	4	1	4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>R-CHOP</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 0 oder 1	6	1	6
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Vincristin (Cellcristin®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Prednison (Prednison Galen®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1-5	6	5	30
<b>VR-CAP</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 0 oder 1	6-8	1	6-8
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1	6-8	1	6-8
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1	6-8	1	6-8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Bortezomib (Bortezomib medac)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1, 4, (8 und 11) <sup>a</sup>	6-8	2-4	12-32
Prednison (Prednison Galen <sup>®</sup> )		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1-5	6-8	5	30-40
<b>R-BAC</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	In Zyklen: 27 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4 bzw. 6:</u> Tag 1 (Tag 2 ab Zyklus 2)	4-6	1	4-6
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		In Zyklen: 27 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4 bzw. 6:</u> Tag 2 und 3	4-6	2	8-12
Cytarabin (Cytarabin Accord)		In Zyklen: 27 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4 bzw. 6:</u> Tag 2-4	4-6	3	12-18
<b>R-FCM</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4:</u> Tag 0	4	1	4
Fludarabin (Fludarabin Accord)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4:</u> Tag 1-3	4	3	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4:</u> Tag 1-3	4	3	12
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal®)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-4:</u> Tag 1	4	1	4
<b>Ibrutinib</b>					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
<b>Temsirolimus</b>					
Temsirolimus (Torisel®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Kontinuierlich 1x wöchentlich	52,1	1	52,1
<b>Venetoclax</b>					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
<b>Hochdosistherapie mit alloSZT</b>					
DRG A04E (allogene Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Einmalig	1	33,6 (mittlere Verweildauer)	33,6 (mittlere Verweildauer)
DRG R61G (Lymphom und nicht akute Leukämie)		Einmalig	1	7,9 (mittlere Verweildauer)	7,9 (mittlere Verweildauer)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Hochdosistherapie mit ASCT</b>					
DRG A42A (Stammzellentnahme bei Eigenspender)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Einmalig	1	16,0 (mittlere Verweildauer)	16,0 (mittlere Verweildauer)
DRG A15C (autogene Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion)		Einmalig	1	22,3 (mittlere Verweildauer)	22,3 (mittlere Verweildauer)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Bortezomib kann zusätzlich an den Tagen 8 und 11 verabreicht werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen und Behandlungsdauer wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und werden entsprechend dargestellt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels sind der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die Angaben zum Behandlungsmodus der Wirkstoffe und Kombinationstherapien der zVT sind den entsprechenden Fachinformationen, der Leitlinie der DGHO, der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, sowie ergänzenden Publikationen entnommen. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapie-dauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Für die Therapien, die länger als ein Jahr gegeben werden können, können sich die Jahrestherapiekosten zwischen den Jahren unterscheiden. Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Acalabrutinib Monotherapie***

Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgt kontinuierlich. Acalabrutinib wird zweimal täglich circa alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von 100 mg oral verabreicht. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (1).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Bendamustin+Rituximab***

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab erfolgt über vier bis sechs Zyklen à 28 Tage. Bendamustin wird mit einer Dosierung von  $90 \text{ mg/m}^2$  i.v. an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus und Rituximab mit einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 1 von jedem Zyklus verabreicht (2).

### ***Lenalidomid±Rituximab***

Die Behandlung mit Lenalidomid erfolgt in Zyklen à 28 Tagen, jeweils an Tag 1 bis 21 mit einer Dosierung von 25 mg. Die Behandlung mit Lenalidomid soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (2, 3). Zusätzlich kann im ersten Zyklus Rituximab alle sieben Tage mit einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. verabreicht werden (4).

### ***R-CHOP***

Die Behandlung mit R-CHOP erfolgt in sechs Zyklen à 21 Tage. Rituximab wird in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 0 oder 1 von jedem Zyklus verabreicht. Cyclophosphamid mit einer Dosierung von  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v., Doxorubicin mit einer Dosierung von  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. und Vincristin mit einer Dosierung von  $1,4 \text{ mg/m}^2$  i.v. (max. 2 mg absolut) werden jeweils an Tag 1 von jedem Zyklus verabreicht. Prednison wird an den Tagen 1 bis 5 von jedem Zyklus mit einer Dosierung von 100 mg oral verabreicht (2).

### ***VR-CAP***

Die Behandlung mit VR-CAP erfolgt in sechs bis acht Zyklen à 21 Tage. Rituximab wird in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 0 oder 1 von jedem Zyklus verabreicht. Cyclophosphamid mit einer Dosierung von  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. und Doxorubicin mit einer Dosierung von  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. werden jeweils an Tag 1 von jedem Zyklus verabreicht. Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, (8 und 11) von jedem Zyklus mit einer Dosierung von  $1,3 \text{ mg/m}^2$  i.v. verabreicht. Prednison wird an den Tagen 1 bis 5 von jedem Zyklus mit einer Dosierung von 100 mg oral verabreicht (2).

### ***R-BAC***

Die Behandlung mit R-BAC erfolgt in vier bis sechs Zyklen à 27 Tage. Rituximab wird in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 1 des ersten Zyklus, sowie ab dem zweiten Zyklus an Tag 2 von jedem Zyklus verabreicht. Bendamustin wird mit einer Dosierung von  $70 \text{ mg/m}^2$  i.v. an den Tagen 2 und 3 von jedem Zyklus und Cytarabin mit einer Dosierung von  $800 \text{ mg/m}^2$  i.v. an den Tagen 2 bis 4 von jedem Zyklus verabreicht (2).

***R-FCM***

Die Behandlung mit R-FCM erfolgt in vier Zyklen à 28 Tage. Rituximab wird in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 750 mg) innerhalb von 24 Stunden vor Beginn von jedem FCM-Zyklus verabreicht. Fludarabin wird mit einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. und Cyclophosphamid mit einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. jeweils an den Tagen 1 bis 3 von jedem Zyklus verabreicht. Die Verabreichung von Mitoxantron erfolgt an Tag 1 von jedem Zyklus mit einer Dosierung von 8 mg/m<sup>2</sup> i.v. (5).

***Ibrutinib***

Die Behandlung mit Ibrutinib erfolgt einmal täglich mit einer Dosierung von 560 mg oral. Die Behandlung mit Ibrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden (6).

***Temsirolimus***

Die Behandlung mit Temsirolimus erfolgt einmal pro Woche. Für die ersten drei Wochen wird Temsirolimus mit einer Dosierung von 175 mg i.v. verabreicht. Für die nachfolgenden Wochen beträgt die Dosierung 75 mg. Die Behandlung mit Temsirolimus soll fortgesetzt werden bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (7).

***Venetoclax***

Die Behandlung mit Venetoclax erfolgt einmal täglich oral. In der ersten Woche beträgt die Dosierung 20 mg und in der zweiten Woche 50 mg. In den nachfolgenden Wochen erfolgt eine wöchentliche Verdopplung der Tagesdosis bis zu einer Dosis von 400 bis 800 mg. Die Behandlung mit Venetoclax soll fortgesetzt werden bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt (2, 8).

***Hochdosistherapie mit alloSZT***

Bei der alloSZT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der hämatopoetische Stammzellen eines Spenders transplantiert werden (9). Bei einer alloSZT wird von einer einmaligen Behandlung ausgegangen. Die mittlere Verweildauer für die Diagnosis Related Groups (DRG) A04E (allogene Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion) beträgt 33,6 Tage. Für die DRG R61G (Lymphom und nicht akute Leukämie) beträgt die mittlere Verweildauer 7,9 Tage (10).

***Hochdosistherapie mit ASCT***

Bei der ASCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der zuvor entnommene hämatopoetische Stammzellen der Patient:in reinfundiert werden (11). Bei einer ASCT wird von einer einmaligen Behandlung ausgegangen. Die mittlere Verweildauer für die DRG A42A (Stammzellentnahme bei Eigenspender) beträgt 16,0 Tage (10). Für die DRG A15C (autogene Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion) beträgt die mittlere Verweildauer 22,3 Tage (10).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).*

*Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Acalabrutinib Monotherapie</b>				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	365	2x 100 mg	73.000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Bendamustin+Rituximab</b>				
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	4-6	90 mg/m <sup>2</sup>	1.400-2.100 mg <sup>a</sup>
Rituximab (Ituxredi)		4-6	375 mg/m <sup>2</sup>	3.200-4.800 mg <sup>a</sup>
<b>Lenalidomid±Rituximab</b>				
Lenalidomid (Lenalidomid AbZ)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	273,8	25 mg	6.843,75 mg
Rituximab (Ituxredi)		4	375 mg/m <sup>2</sup>	3.200 mg <sup>a</sup>
<b>R-CHOP</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	6	375 mg/m <sup>2</sup>	4.800 mg <sup>a</sup>
Cyclophosphamid (Endoxan)		6	750 mg/m <sup>2</sup>	9.000 mg <sup>a</sup>
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		6	50 mg/m <sup>2</sup>	600 mg <sup>a</sup>
Vincristin (Cellcristin®)		6	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg)	12 mg <sup>a</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Prednison (Prednison Galen®)		30	100 mg	3.000 mg
<b>VR-CAP</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	6-8	375 mg/m <sup>2</sup>	4.800-6.400 mg <sup>a</sup>
Cyclophosphamid (Endoxan)		6-8	750 mg/m <sup>2</sup>	9.000-12.000 mg <sup>a</sup>
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		6-8	50 mg/m <sup>2</sup>	600-800 mg <sup>a</sup>
Bortezomib (Bortezomib medac)		12-32	1,3 mg/m <sup>2</sup>	30-80 mg <sup>a</sup>
Prednison (Prednison Galen®)		30-40	100 mg	3.000-4.000 mg
<b>R-BAC</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	4-6	375 mg/m <sup>2</sup>	3.200-4.800 mg <sup>a</sup>
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		8-12	70 mg/m <sup>2</sup>	1.200-1.800 mg <sup>a</sup>
Cytarabin (Cytarabin Accord)		12-18	800 mg/m <sup>2</sup>	24.000-36.000 mg <sup>a</sup>
<b>R-FCM</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	4	375 mg/m <sup>2</sup>	3.200 mg <sup>a</sup>
Fludarabin (Fludarabin Accord)		12	25 mg/m <sup>2</sup>	600 mg <sup>a</sup>
Cyclophosphamid (Endoxan)		12	200 mg/m <sup>2</sup>	6.000 mg <sup>a</sup>
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal®)		4	8 mg/m <sup>2</sup>	80 mg <sup>a</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Ibrutinib</b>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	365	560 mg	204.400 mg
<b>Temsirolimus</b>				
Temsirolimus (Torisel®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	52,1	<u>Woche 1-3:</u> 175 mg <u>Ab Woche 4:</u> 75 mg	4.210,71 mg
<b>Venetoclax</b>				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	365	max. 400-800 mg <u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>abWoche 5:</u> 400 mg <u>(ggf.) ab</u> <u>Woche 8:</u> 800 mg	137.390-269.390 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Hochdosistherapie mit alloSZT</b>				
DRG A04E (allogene Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	33,6 (mittlere Verweildauer)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
DRG R61G (Lymphom und nicht akute Leukämie)		7,9 (mittlere Verweildauer)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Hochdosistherapie mit ASCT</b>				
DRG A42A (Stammzellentnahme bei Eigenspender)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	16,0 (mittlere Verweildauer)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
DRG A15C (autogene Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion)		22,3 (mittlere Verweildauer)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauchs nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche werden die Angaben des Mikrozensus 2021 herangezogen, nach dem die durchschnittliche Körpergröße bei 1,725 m und das durchschnittliche Körpergewicht bei 77,70 kg lag (12). Die Berechnung erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al. 1916 (13).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen der in Tabelle 3-13 genannten Arzneimittel (1, 3, 7, 8, 14-23) der aktuellen DGHO-Leitlinie (2, 24), der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (5), dem Fallpauschalenkatalog (Stand: 14.10.2024) (10) und ergänzenden Publikationen (4). Für den Jahresverbrauch pro Patient:in wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (25).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Filmtabletten 60 Stk. PZN 18063573 6.181,12 €	6.179,35 [1,77 <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Bendamustin	Bendamustin Baxter (Baxter) 100 mg Plv.Inf.-L.-K. 5 Stk. PZN 16233634 1.620,96 €	1.415,12 [1,77 <sup>a</sup> ; 204,07 <sup>b</sup> ]
	Bendamustin Baxter (Baxter) 100 mg Plv.Inf.-L.-K. 1 Stk. PZN 16739397 331,03 €	288,80 [1,77 <sup>a</sup> ; 40,46 <sup>b</sup> ]
	Bendamustin Baxter (Baxter) 25 mg Plv.Inf.-L.-K. 5 Stk. PZN 16233628 414,43 €	361,65 [1,77 <sup>a</sup> ; 51,01 <sup>b</sup> ]
	Bendamustin Baxter (Baxter) 25 mg Plv.Inf.-L.-K. 1 Stk. PZN 16739380 99,39 €	86,47 [1,77 <sup>a</sup> ; 11,15 <sup>b</sup> ]
Rituximab	Rituximab (Ituxredi) 500 mg Konz.z.Her.e.Infusionslösung Dsfl. 1 Stk. PZN 19074515 1.777,34 €	1.677,36 [1,77 <sup>a</sup> ; 98,21 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	Rituximab (Ituxredi) 100 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung Dsfl. 2 Stk. PZN 19074509 717,21 €	676,36 [1,77 <sup>a</sup> ; 39,08 <sup>b</sup> ]
Lenalidomid	Lenalidomid (Lenalidomid AbZ) 25 mg Hartkapseln 63 Stk. PZN 18372860 117,32 €	107,17 [1,77 <sup>a</sup> ; 8,38 <sup>b</sup> ]
Cyclophosphamid	Cyclophosphamid (Endoxan) 1 g Pulver z.Herst.e.Injektionslösung 6 Stk. PZN 06317577 142,80 €	133,75 [1,77 <sup>a</sup> ; 7,28 <sup>b</sup> ]
	Cyclophosphamid (Endoxan) 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg. 6 Stk. PZN 06317560 84,44 €	73,42 [1,77 <sup>a</sup> ; 9,25 <sup>b</sup> ]
	Cyclophosphamid (Endoxan) 1 g Pulver z.Herst.e.Injektionslösung 1 Stk. PZN 0334528 33,24 €	30,26 [1,77 <sup>a</sup> ; 1,21 <sup>b</sup> ]
	Cyclophosphamid (Endoxan) 500 mg Pulver z.Herst.e.Injektionslösung 1 Stk. PZN 01667261 23,50 €	20,19 [1,77 <sup>a</sup> ; 1,54 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Doxorubicin	Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®) 100 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Stk. PZN 10267454 285,79 €	284,02 [1,77 <sup>a</sup> ]
Vincristin	Vincristin (Cellcristin®) 2 mg Injektionslösung 1 Stk. PZN 7289699 37,66 €	34,64 [1,77 <sup>a</sup> ; 1,25 <sup>b</sup> ]
Prednison	Prednison (Prednison 50 mg Galen®) 50 mg Tabletten 50 Stk. PZN 00745869 68,06 €	61,80 [1,77 <sup>a</sup> ; 4,49 <sup>b</sup> ]
	Prednison (Prednison 50 mg Galen®) 50 mg Tabletten 10 Stk. PZN 01529139 23,19 €	20,48 [1,77 <sup>a</sup> ; 0,94 <sup>b</sup> ]
Bortezomib	Bortezomib (Bortezomib medac) 2,5 mg Plv.z.Her.e.Inj.-Lsg.Dsfl. 1 Stk. PZN 14290869 185,37 €	175,34 [1,77 <sup>a</sup> ; 8,26 <sup>b</sup> ]
Cytarabin	Cytarabin (Cytarabin Accord) 2.000 mg Inj.-/Inf.-Lsg. 1 Stk. PZN 10014084 77,06 €	72,17 [1,77 <sup>a</sup> ; 3,12 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Fludarabin	Fludarabin (Fludarabin Accord) 25 mg/ml Konz.z.H.e.Inj.-/Inf.L. 1 Stk. PZN 11123929 118,54 €	111,68 [1,77 <sup>a</sup> ; 5,09 <sup>b</sup> ]
Mitoxantron	Mitoxantron (Mitoxantron 20 mg Hexal <sup>®</sup> ) 20 mg/10 ml Konz.z.H.e.Inj.-/Inf.L. 1 Sk. PZN 1529783 235,57 €	223,16 [1,77 <sup>a</sup> ; 10,64 <sup>b</sup> ]
Ibrutinib	Ibrutinib (Imbruvica <sup>®</sup> ) 560 mg Filmtabletten 28 Stk. PZN 14332912 7.677,98 €	7.676,21 [1,77 <sup>a</sup> ]
Temsirolimus	Temsirolimus (Torisel <sup>®</sup> ) 30 mg/1,2 ml Konz.+Lsg z.Herst.e.Inf.-Lsg. 1 Stk. PZN 02652474 1.405,12 €	1.226,97 [1,77 <sup>a</sup> ; 176,38 <sup>b</sup> ]
Venetoclax	Venetoclax (Venclyxto <sup>®</sup> ) 10 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448757 86,99 €	85,22 [1,77 <sup>a</sup> ]
	Venetoclax (Venclyxto <sup>®</sup> ) 50 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448786 200,49 €	198,72 [1,77 <sup>a</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	Venetoclax (Venclyxto®) 100 mg Filmtabletten 360 Stk. PZN 18320202 18.921,18 €	18.919,41 [1,77 <sup>a</sup> ]
Hochdosistherapie mit alloSZT	DRG A04E (allogene Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion)	54.438,60 <sup>c</sup>
	DRG R61G (Lymphom und nicht akute Leukämie)	6.215,41 <sup>c</sup>
Hochdosistherapie mit ASCT	DRG A42A (Stammzellentnahme bei Eigenspender)	12.012,29 <sup>c</sup>
	DRG A15C (autogene Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion)	28.304,68 <sup>c</sup>
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V.  b: Rabatt nach § 130a SGB V.  c: Kosten gemäß Fallpauschalenkatalog 2025 (10) unter Berücksichtigung des Bundesbasisfallwertes (Stand: 28.03.2025) (26) und des Pflegeentgeltwertes (Stand: 28.03.2024) (27).  Stand: 15.05.2025  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (28) sowie dem Fallpauschalenkatalog (Stand: 14.10.2024) (10) unter Berücksichtigung des Bundesbasisfallwertes (Stand: 28.03.2025) (26) und des Pflegeentgeltwertes (Stand: 28.03.2024) (27) entnommen.

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1, 1a und 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (29, 30).

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (25).

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

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Bendamustin+Rituximab</b>				
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	8-12
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	4-6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	4-6
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	4-6	
<b>Lenalidomid±Rituximab</b>				
Lenalidomid (Lenalidomid AbZ)	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	4x pro Zyklus	4
	Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	4x pro Zyklus	4	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	4
<b>R-CHOP</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	6
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	6
Vincristin (Cellcristin®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<b>VR-CAP</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	6-8
		Prämedikation mit Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	6-8
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6-8
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	6-8
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	6-8
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	6-8
Bortezomib (Bortezomib medac)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	12-32
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>R-BAC</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	4-6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	4-6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	4-6
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	8-12
Cytarabin (Cytarabin Accord)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	12-18
<b>R-FCM</b>				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	4
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	4
Fludarabin (Fludarabin Accord)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	12
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	12
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	4
<b>Ibrutinib</b>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
<b>Temsirolimus</b>				
Temsirolimus (Torisel®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Prämedikation Diphenhydramin	1x pro Gabe	52,1
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Venetoclax</b>				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<b>Hochdosistherapie mit alloSZT</b>				
Hochdosistherapie mit alloSZT	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<b>Hochdosistherapie mit ASCT</b>				
Hochdosistherapie mit ASCT	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben der Tabelle 3-15 stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (1, 3, 7, 8, 14-23) sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungen (31, 32).

### **Acalabrutinib**

Gemäß Produktinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann (1).

**Rituximab**

Bei Verwendung von Rituximab kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status.

Vor der Behandlung mit Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen. Beispielhaft werden hier die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax vom 20.07.2023 (31) und Axicabtagen-Ciloleucel vom 19.12.2024 dargestellt (32).

**Ibrutinib**

Bei Verwendung von Rituximab kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status (6).

**Temsirolimus**

Bei Verwendung von Temsirolimus sollte gemäß Fachinformation immer eine Prämedikation mit Diphenhydramin in einer Dosis von 35 bis 50 mg i.v. (oder einem ähnlichen Antihistaminikum) erfolgen (7). Da gegenwärtig gemäß Lauer-Taxe kein Präparat zur i.v. Verabreichung von Diphenhydramin vertrieben wird, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers ersatzweise Clemastin i.v. in einer Dosis von 2 mg, Dexamethason i.v. in einer Dosis von 8 mg sowie Famotidin oral in einer Dosis von 40 mg herangezogen.

**Hilfstaxe**

Zusätzlich fallen pro Wirkstoff und Infusion möglicherweise zusätzliche Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (33). Für die Wirkstoffe Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bortezomib, Cytarabin, Mitoxantron, Temsirolimus und Fludarabin fallen die Kosten zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Für Rituximab werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen. Für die Wirkstoffe Lenalidomid, Prednison und Venetoclax fallen keine zusätzlichen Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status GOP: 32781	5,06
Hepatitis B-Antikörper-Status GOP: 32614	5,43
Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg  HISTAKUT Dimetindenmaleat (PZN 14039916) 1 mg/ml Injektionslsg.	3,49
Prämedikation Antipyretikum z.B. Paracetamol  Paracetamol-ratiopharm (PZN 09263936) 1.000 mg Tabletten  Paracetamol AbZ (PZN 01234473) 500 mg Tabletten	0,30  0,27
Prämedikation Diphenhydramin (oder einem ähnlichen Antihistaminikum) <sup>a</sup> 25-50 mg i.v.  <u>Clemastin</u> TAVEGIL (PZN 10130643) 2 mg/2 ml Ampullen (5 Stk.)  <u>Dexamethason</u> DEXAMETHASON acis (PZN 02594104) 8 mg Injektionslsg.Ampullen (10 Stk.)  <u>Famotidin</u> FAMOTIDIN STADA (PZN 00592733) 40 mg Filmtabletten (100 Stk.)	3,22  1,79  0,27
Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	100,00
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00
a: Bei Verwendung von Temsirolimus sollte gemäß Fachinformation immer eine Prämedikation mit Diphenhydramin in einer Dosis von 35 bis 50 mg i.v. (oder einem ähnlichen Antihistaminikum) erfolgen (7). Da gegenwärtig gemäß Lauer-Taxe kein Präparat zur i.v. Verabreichung von Diphenhydramin vertrieben wird, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers ersatzweise Clemastin i.v. in einer Dosis von 2 mg, Dexamethason i.v. in einer Dosis von 8 mg sowie Famotidin oral in einer Dosis von 40 mg herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in der Tabelle 3-16 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (28, 33, 34) .

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Bendamustin+Rituximab</b>			
Bendamustin (Bendamustin Baxter/)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	800,00-1.200,00
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	34,90-52,35
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	2,68-3,01
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00-600,00	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Lenalidomid ± Rituximab</b>			
Lenalidomid (Lenalidomid AbZ)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	34,90
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	2,68
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00
<b>R-CHOP</b>			
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	52,35
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00
Cyclophosphamid (Endoxan)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Vincristin (Cellcristin®)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<b>VR-CAP</b>			
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	52,35-69,80
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00-800,00
		Cyclophosphamid (Endoxan)	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00-800,00	
Bortezomib (Bortezomib medac)	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1.200,00-3.200,00	
Prednison (Prednison Galen®)	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>R-BAC</b>			
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	34,90-52,35
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	2,68-3,01
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00-600,00
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	800,00-1.200,00
Cytarabin (Cytarabin Accord)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	1.200,00-1.800,00
<b>R-FCM</b>			
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	34,90
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	2,68
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00
Fludarabin (Fludarabin Accord)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	1.200,00
Cyclophosphamid (Endoxan)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	1.200,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal®)		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	400,00
<b>Ibrutinib</b>			
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper-Status	5,43
<b>Temsirolimus</b>			
Temsirolimus (Torisel®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Prämedikation Clemastin <sup>a</sup>	167,90
		Prämedikation Dexamethason <sup>a</sup>	93,34
		Prämedikation Famotidin <sup>a</sup>	14,08
		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	5.214,29
<b>Venetoclax</b>			
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<b>Hochdosistherapie mit alloSZT</b>			
Hochdosistherapie mit alloSZT	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<b>Hochdosistherapie mit ASCT</b>			
Hochdosistherapie mit ASCT	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-

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
a: Bei Verwendung von Temsirolimus sollte gemäß Fachinformation immer eine Prämedikation mit Diphenhydramin in einer Dosis von 35 bis 50 mg i.v. (oder einem ähnlichen Antihistaminikum) erfolgen (7). Da gegenwärtig gemäß Lauer-Taxe kein Präparat zur i.v. Verabreichung von Diphenhydramin vertrieben wird, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers ersatzweise Clemastin i.v. in einer Dosis von 2 mg, Dexamethason i.v. in einer Dosis von 8 mg sowie Famotidin oral in einer Dosis von 40 mg herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	75.182,09	10,49	Keine	75.192,58

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Bendamustin + Rituximab</b>					
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	4.074,00-6.025,86	Keine	800,00-1.200,00	4.874,00-7.225,86
Rituximab (Ituxredi)		10.767,60-16.151,40	48,07-65,85	400,00-600,00	11.215,67-16.817,25
		<b>Summe:</b> 14.841,60-22.177,26	<b>Summe:</b> 48,07-65,85	<b>Summe:</b> 1.200,00-1.800,00	<b>Summe:</b> 16.089,67-24.043,11
<b>Lenalidomid ± Rituximab</b>					
Lenalidomid (Lenalidomid AbZ)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	465,68	Keine	Keine	465,68
Rituximab (Ituxredi)		10.767,60	48,07	400,00	11.215,67
		<b>Summe:</b> 465,68-11.233,28 <sup>a</sup>	<b>Summe:</b> 0,00-48,07 <sup>a</sup>	<b>Summe:</b> 0,00-400,00 <sup>a</sup>	<b>Summe:</b> 465,68-11.681,35 <sup>a</sup>
<b>R-CHOP</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	16.151,40	65,85	600,00	16.817,25
Cyclophosphamid (Endoxan)		207,17	Keine	600,00	807,17
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal <sup>®</sup> )		1.704,12	Keine	600,00	2.304,12
Vincristin (Cellcristin <sup>®</sup> )		207,84	Keine	600,00	807,84
Prednison (Prednison Galen <sup>®</sup> )		82,28	Keine	Keine	82,28
		<b>Summe:</b> 18.352,81	<b>Summe:</b> 65,85	<b>Summe:</b> 2.400,00	<b>Summe:</b> 20.818,66

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>VR-CAP</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	16.151,40-21.535,20	65,85-83,30	600,00-800,00	16.817,25-22.418,50
Cyclophosphamid (Endoxan)		207,17-308,07	Keine	600,00-800,00	807,17-1.108,07
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		1.704,12-2.272,16	Keine	600,00-800,00	2.304,12-3.072,16
Bortezomib (Bortezomib medac)		2.104,08-5.610,88	Keine	1.200-3.200	3.304,08-8.810,88
Prednison (Prednison Galen®)		82,28-123,24	Keine	Keine	82,28-123,24
		<b>Summe:</b>	20.249,05-29.849,55 <sup>b</sup>	<b>Summe:</b> 65,85-83,30 <sup>b</sup>	<b>Summe:</b> 3.000,00-5.600,00 <sup>b</sup>
<b>R-BAC</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	10.767,60-16.151,40	48,07-65,85	400,00-600,00	11.215,67-16.817,25
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		3.452,94-5.200,32	Keine	800,00-1.200,00	4.252,94-6.400,32
Cytarabin (Cytarabin Accord)		866,04-1.299,06	Keine	1.200,00-1.800,00	2.066,04-3.099,06
		<b>Summe:</b>	15.086,58-22.650,78	<b>Summe:</b> 48,07-65,85	<b>Summe:</b> 2.400,00-3.600,00

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>R-FCM</b>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	10.767,60	48,07	400,00	11.215,67
Fludarabin (Fludarabin Accord)		1.340,16	Keine	1.200,00	2.540,16
Cyclophosphamid (Endoxan)		146,84	Keine	1.200,00	1.346,84
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal®)		892,64	Keine	400,00	1.292,64
		<b>Summe:</b>	<b>Summe:</b>	<b>Summe:</b>	<b>Summe:</b>
		13.147,24	48,07	3.200,00	16.395,31
<b>Ibrutinib</b>					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	100.064,88	10,49	Keine	100.075,37
<b>Temsirolimus</b>					
Temsirolimus (Torisel®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	202.975,89	275,31 <sup>c</sup>	5.214,29	208.465,49

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Venetoclax</b>					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	72.230,25-141.601,42	Keine	Keine	72.230,25-141.601,42
<b>Hochdosistherapie mit alloSZT</b>					
Hochdosistherapie mit alloSZT	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	60.654,00	Keine	Keine	60.654,00
<b>Hochdosistherapie mit ASCT</b>					
Hochdosistherapie mit ASCT	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	40.316,97	Keine	Keine	40.316,97

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: 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.</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Bei Verwendung von Tamsirolimus sollte gemäß Fachinformation immer eine Prämedikation mit Diphenhydramin in einer Dosis von 35 bis 50 mg i.v. (oder einem ähnlichen Antihistaminikum) erfolgen (7). Da gegenwärtig gemäß Lauer-Taxe kein Präparat zur i.v. Verabreichung von Diphenhydramin vertrieben wird, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers ersatzweise Clemastin i.v. in einer Dosis von 2 mg, Dexamethason i.v. in einer Dosis von 8 mg sowie Famotidin oral in einer Dosis von 40 mg Diphenhydramin als orales Präparat herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### Versorgungssituation in Deutschland

In Deutschland stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, zur Verfügung. Erleiden die Patient:innen nach der initialen Therapie des MCL ein Rezidiv, hängt die folgende Therapie davon ab, welche Substanzen in der Vortherapie eingesetzt wurden und zu welchem Zeitpunkt das Rezidiv auftritt. Hierbei werden häufig BTKi eingesetzt.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Acalabrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Jedoch wird innerhalb der nächsten Monate und Jahre ein starker Rückgang der Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, erwartet. Im Rahmen der Studie TRIANGLE wurde Ibrutinib in Kombination mit R-CHOP zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit zuvor unbehandeltem MCL, die für eine ASCT geeignet sind untersucht und kürzlich für die Zulassung bei der EMA eingereicht (35, 36). Aufgrund der positiven Studienergebnisse wird das Ibrutinib-haltige Therapieregime in der Erstlinie bereits als zulassungsüberschreitende Therapieoption in der Leitlinie der DGHO benannt und in der klinischen Praxis angewendet (24). Darüber hinaus wird auch Acalabrutinib in einer klinischen Phase III-Studie in der Kombination mit Bendamustin+Rituximab in der Erstlinie untersucht (NCT02972840 (37)). Eine entsprechende Zulassung wurde kürzlich erteilt (38). Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch die Zulassung von BTKi in der Erstlinientherapie des MCL aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit die gegenwärtigen Therapien ersetzt 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.

Weitere Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Acalabrutinib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformation von Calquence® ist Acalabrutinib bei Patient:innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert (1).

### **Marktanteil (ambulant/stationär)**

Die Therapie mit Acalabrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der guten Verträglichkeit sowie der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patient:innen im ambulanten Sektor versorgt wird.

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

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

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.*

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen (1, 3, 7, 8, 14-23), der Leitlinie der DGHO (2, 24), der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (5) sowie ergänzenden Publikationen (4) entnommen. Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (28), der Arzneimittelpreisverordnung (39) und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (29, 30) sowie dem Fallpauschalenkatalog (Stand: 14.10.2024) (10) unter Berücksichtigung des Bundesbasisfallwertes (Stand: 28.03.2025) (26) und des Pflegeendgeltwertes (Stand: 28.03.2024) (27). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (34). Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (33).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle. 2021.
3. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln (Lenalidomid) [Stand: März 2024]. 2024.
4. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):716-23.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [Stand: 07.05.2025]. 2025.
6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: Februar 2025]. 2025.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel® (Temsirrolimus) [Stand: Juni 2024]. 2024.
8. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax) [Stand: September 2024]. 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2020.
10. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz. 2025.
11. Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). Leitlinien zur autologen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). 3. Stammzellquellen und Mobilisierung. 2018.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [Stand: 27.03.2023]. 2023. Aufgerufen am: 14.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.

14. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: April 2024]. 2024.
15. Reddy Holding GmbH. Fachinformation Ituxredi 100 mg/500 mg (Rituximab) [Stand: November 2024]. 2024.
16. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: April 2024]. 2024.
17. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin Hexal® 2 mg/ml Infusionslösung (Doxorubicin) [Stand: Juni 2023]. 2023.
18. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Cellcristin® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat) [Stand: September 2024]. 2024.
19. GALENpharma GmbH. Fachinformation Prednison 5/10/20/50mg GALEN® Tabletten (Prednison) [Stand: März 2021]. 2021.
20. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib) [Stand: November 2021]. 2021.
21. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Cytarabin) [Stand: Januar 2020]. 2020.
22. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Fludarabin Accord 25 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Fludarabin) [Stand: März 2019]. 2019.
23. Hexal AG. Fachinformation Mitoxantron Hexal® (Mitoxantron) [Stand: Juni 2023]. 2023.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. 2023.
25. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung zum Abschnitt 3.3 (Modul 3) [Stand Lauer-Taxe: 15.05.2025]. 2025.
26. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntg für den Vereinbarungszeitraum 2025. 2025.
27. Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK). Verhandlung des Pflegebudgets. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.aok.de/gp/krankenhaus/verguetung-drg/budgetverhandlungen/pflegebudget>.
28. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.05.2025]. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
29. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 25.2.2025 I Nr. 64). § 130 SGB V Rabatt. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>.
30. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 25.2.2025 I Nr. 64). § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax). 2023.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 2024.
33. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. März 2025. 2025.
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025). 2025.
35. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson submits application to the European Medicines Agency seeking approval of a new indication for IMBRUVICA® (ibrutinib) in adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who are eligible for autologous stem cell transplant [Stand: 18.12.2024]. 2024. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-submits-application-to-the-european-medicines-agency-seeking-approval-of-a-new-indication-for-imbruvica-ibrutinib-in-adult-patients-with-previously-untreated-mantle-cell-lymphoma-mcl-who-are-eligible-for-autologous-stem-cell-transplant>.
36. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-306.
37. ClinicalTrials.gov. NCT02972840 - A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL [Stand: 06.03.2025]. 2025. Aufgerufen am: 14.05.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840?cond=mcl&intr=acalabrutinib&page=3&rank=21>.
38. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 2.5.2025 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2020)7760 final erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Calquence - Acalabrutinib" 2025.
39. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Da Acalabrutinib in Deutschland lediglich in Form von Filmtabletten vertrieben wird, beziehen sich alle nachfolgenden Angaben auf die Fachinformation der Filmtabletten. Die Hartkapseln werden in Deutschland nicht vertrieben.

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Produktinformation wurden der Fachinformation zu Calquence® entnommen (1).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtosis von 200 mg).

Das Dosierungsintervall beträgt ungefähr 12 Stunden.

Die Behandlung mit Calquence sollte bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität erfolgen.

#### ***Dosisanpassungen***

#### ***Nebenwirkungen***

Empfohlene Dosisanpassungen von Calquence aufgrund von Nebenwirkungen des Grades  $\geq 3$  bei Patienten, die Calquence als Monotherapie und Calquence in Kombination mit Obinutuzumab erhalten, sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen\*

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis = 100 mg ca. alle 12 Stunden)
Thrombozytopenie des Grades 3 mit Blutungen, Thrombozytopenie des Grades 4 oder Neutropenie des Grades 4, die länger als 7 Tage andauert nichthämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder höher	zum ersten oder zweiten Mal	Unterbrechung der Calquence-Behandlung Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Calquence ca. alle 12 Stunden fortgesetzt werden.
	zum dritten Mal	Unterbrechung der Calquence-Behandlung Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit reduzierter Dosierungshäufigkeit, mit 100 mg Calquence einmal täglich, fortgesetzt werden.
	zum vierten Mal	Absetzen der Calquence-Behandlung
*Einstufung der Nebenwirkungen gemäß <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Nebenwirkungen)</i> , Version 4.03, des <i>National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum)</i> . Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

### Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Anwendung von Calquence mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind in Tabelle 3-20 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-20: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren

	Gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln	Anwendungsempfehlungen für Calquence
<b>CYP3A-Inhibitoren</b>	Starke CYP3A-Inhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Wenn diese Inhibitoren kurzzeitig angewendet werden (z. B. Antiinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden.
	Mäßig starke CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung. Patienten sollten engmaschig in Bezug auf Nebenwirkungen überwacht werden, wenn sie gleichzeitig mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren einnehmen.
	Schwache CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung.
<b>CYP3A-Induktoren</b>	Starke CYP3A-Induktoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Acalabrutinib-Tabletten können gleichzeitig mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Antazida) eingenommen werden, im Gegensatz zu Acalabrutinib-Kapseln, die bei gleichzeitiger Einnahme mit säurereduzierenden Wirkstoffen eine verminderte Aufnahme zeigen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Versäumte Einnahme***

Wenn ein Patient eine Calquence-Dosis um mehr als 3 Stunden versäumt hat, sollte dem Patienten die Anweisung gegeben werden, die nächste Dosis planmäßig einzunehmen. Es darf nicht die doppelte Calquence-Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

### ***Besondere Personengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In klinischen Studien mit Calquence wurden Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance größer als 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $<30$  ml/min) 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Stadium A, Child-Pugh-Stadium B oder Gesamtbilirubin zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normwertes [*upper limit of normal*, ULN] und beliebiger AST). Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Eine Anwendung von Calquence bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Child-Pugh-Stadium C oder Gesamtbilirubin  $>3$ -Fache des ULN und beliebiger AST) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Schwere Herzerkrankung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

***Art der Anwendung***

Calquence ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Tabletten dürfen nicht zerkaut, zerstoßen, aufgelöst oder geteilt werden.

**Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Blutungen***

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Der Mechanismus für die Blutungsereignisse ist nicht vollständig geklärt.

Patienten, die antithrombotische Wirkstoffe erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. 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.

***Infektionen***

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 Leukoencephalopathien (PML) traten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### *Virus-Reaktivierung*

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. Wenn Zweifel bestehen, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und entsprechende diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML, einschließlich einer MRT-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf JC-Virus-DNA und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

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.

### *Zytopenien*

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### *Sekundär auftretende Primärtumoren*

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### ***Vorhofflimmern***

Vorhofflimmern/-flattern trat bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Patienten sollten auf Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden (z. B. Palpitationen, Schwindel, Synkope, Brustschmerz, Dyspnoe). Bei medizinischer Indikation sollte ein EKG abgeleitet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2 der Fachinformation). 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.

### ***Tumorlyse-Syndrom***

Im Rahmen der Calquence-Therapie wurde über Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. 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/Pneumonitis***

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.

### ***Andere Arzneimittel***

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Calquence kann zu einer gesteigerten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für eine Toxizität führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem Risiko mangelnder Wirksamkeit führen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z.B. Antiinfektiva 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos mangelnder Wirksamkeit vermieden werden.

### ***Calquence enthält Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit werden hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Enzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Beide Substanzen sind Substrate des P-gp und des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

### ***Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib erhöhen können***

#### *CYP3A-/P-gp-Inhibitoren*

Eine gleichzeitige Anwendung von einem starken CYP3A-/P-gp-Inhibitor (200 mg Itraconazol einmal täglich für 5 Tage) erhöhte die  $C_{\max}$  und AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden (n = 17) um das 3,9- bzw. 5,0-Fache.

Eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls die starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Conivaptan, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ritonavir, Telaprevir, Posaconazol, Voriconazol) kurzzeitig angewendet werden, sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Gabe moderater CYP3A4-Inhibitoren (400 mg Fluconazol als Einzeldosis oder 200 mg Isavuconazol in wiederholter Dosis für 5 Tage) erhöhte bei gesunden Probanden die  $C_{\max}$  und die AUC von Acalabrutinib um das 1,4-Fache bis 2-Fache, wohingegen die  $C_{\max}$  und die AUC des aktiven Metaboliten ACP-5862 um das 0,65-Fache bis 0,88-Fache bezogen auf die alleinige Gabe von Acalabrutinib abnahmen. In Kombination mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib verringern können***

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (600 mg Rifampicin einmal täglich für 9 Tage) verringerte die  $C_{\max}$  und AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden (n = 24) um 68 % bzw. 77 %.

Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit starker Induktion der CYP3A-Aktivität (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, welches möglicherweise die Plasmakonzentration von Acalabrutinib unvorhersehbar senken kann, sollte vermieden werden.

### *Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure*

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Acalabrutinib beobachtet, wenn eine Tablette mit 100 mg Acalabrutinib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor (Rabeprazol 20 mg zweimal täglich für 3 Tage) eingenommen wurde. Acalabrutinib-Tabletten können gleichzeitig mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Antazida) eingenommen werden, im Gegensatz zu Acalabrutinib-Kapseln, die bei gleichzeitiger Einnahme mit säurereduzierenden Wirkstoffen eine verminderte Aufnahme zeigen.

### ***Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Calquence verändert werden können***

#### *CYP3A-Substrate*

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Acalabrutinib ein Inhibitor von CYP3A4 auf Darmebene ist und die Exposition von CYP3A4-Substraten, die empfindlich auf den CYP3A-Stoffwechsel im Darm reagieren, erhöhen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Acalabrutinib zusammen mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Cyclosporin, Ergotamin, Pimozid) angewendet wird.

#### *Auswirkungen von Acalabrutinib auf CYP1A2-Substrate*

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Acalabrutinib CYP1A2 induziert. Die gleichzeitige Anwendung von Acalabrutinib und CYP1A2-Substraten (z. B. Theophyllin, Koffein) kann zur Verringerung der Exposition dieser Substrate führen.

#### *Auswirkungen von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten ACP-5862 auf Arzneimitteltransportsysteme*

Acalabrutinib erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewendeter BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat) durch Inhibition von BCRP im Darm (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Um die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen im Verdauungstrakt zu verringern, sollten oral verabreichte BCRP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Methotrexat, mindestens 6 Stunden vor oder nach Acalabrutinib eingenommen werden.

ACP-5862 erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewendeter MATE1-Substrate (z. B. Metformin) durch eine Inhibition von MATE1 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von MATE1 abhängt (z. B. Metformin), sollten auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit infolge einer erhöhten Exposition gegenüber dem Begleitmedikament während der Anwendung von Calquence überwacht werden.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Calquence nicht schwanger zu werden.

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine oder nur unzureichende Daten zur Anwendung von Acalabrutinib bei schwangeren Frauen vor. Auf Grundlage von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann ein Risiko für den Fötus durch eine Acalabrutinib-Exposition während der Schwangerschaft bestehen. Dystokie (schwieriger oder langwieriger Geburtsverlauf) wurde in einer Studie an Ratten beobachtet und die Verabreichung an trächtige Kaninchen war mit einem verminderten fötalen Wachstum verbunden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Calquence sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Acalabrutinib.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Acalabrutinib beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Daten darüber vor, ob sich Acalabrutinib auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion auswirkt. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit fanden sich in der Milch laktierender Ratten. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillenden Müttern wird geraten, während der Behandlung mit Calquence und 2 Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Calquence auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer nicht klinischen Studie mit Acalabrutinib an männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Calquence hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Acalabrutinib wurde jedoch über Fatigue und Schwindel berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

### 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 Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Calquence® führen aus (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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

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

[...]“

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

Nicht zutreffend.

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

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

Der EPAR zu Calquence® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden daher dem Anhang IID der EPAR-Produktinformation zu Calquence® entnommen (2):

„[...]“

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

- Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Nicht zutreffend.

### 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
Blutung mit oder ohne Bezug zu Thrombozytopenie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8</li> </ul>
Schwere Infektionen mit oder ohne Bezug zu Neutropenie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8</li> </ul>
Zweites primäres Malignom	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8</li> </ul>
Vorhofflimmern/-flattern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8</li> </ul>
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Keine
Lebertoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2</li> </ul>
Langzeitsicherheit	Keine
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: European public assessment report (3)	

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

Nicht zutreffend.

### 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Produktinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation, dem EPAR sowie der EPAR-Produktinformation von Calquence® entnommen (1-3).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Calquence®. 0000.
3. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report. Invented name: Calquence. International non-proprietary name: acalabrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/005299/II/0026. 2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächen- antigen-Status	“Der Hepatitis-B-Virus (HBV)- Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)“	ja
2	Hepatitis B- Antikörper-Status	“Der Hepatitis-B-Virus (HBV)- Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)“	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Juni 2025.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Die in Tabelle 3-22 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

EBM-Stand: 2. Quartal 2025 (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025). 2025.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)							-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.