

# Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-90

Version: 1.0

Stand: 24.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2090

DOI: 10.60584/A25-90

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.07.2025

## Interne Projektnummer

A25-90

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-90>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-90>.

### **Schlagwörter**

Acalabrutinib, Lymphom – Mantelzell-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Acalabrutinib, Lymphoma – Mantle-Cell, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jonas Goretzko
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Dorothee Ehlert
- Lisa Junge
- Philip Kranz
- Anne-Kathrin Petri
- Veronika Schneck
- Corinna ten Thoren

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Acalabrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom indiziert, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurden.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur .....	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.16

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib .....	I.6
Tabelle 3: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib .....	I.9
Tabelle 5: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	individualisierte Therapie <sup>b, c, d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Rituximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Lenalidomid ± Rituximab</li> <li>▪ R-CHOP<sup>e</sup></li> <li>▪ VRCAP</li> <li>▪ R-BAC</li> <li>▪ R-FCM<sup>e</sup></li> <li>▪ Ibrutinib</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 08.04.2025 angepasst. Der pU bezieht sich hingegen in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA am 29.11.2024 und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der oben benannten Therapieoptionen und zusätzlich den Optionen Temsirolimus, Venetoclax, Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Acalabrutinib.

Tabelle 3: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	individualisierte Therapie <sup>b, c, d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Rituximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Lenalidomid ± Rituximab</li> <li>▪ R-CHOP<sup>e</sup></li> <li>▪ VRCAP</li> <li>▪ R-BAC</li> <li>▪ R-FCM<sup>e</sup></li> <li>▪ Ibrutinib</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	individualisierte Therapie <sup>b, c, d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Rituximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Lenalidomid ± Rituximab</li> <li>▪ R-CHOP<sup>e</sup></li> <li>▪ VRCAP</li> <li>▪ R-BAC</li> <li>▪ R-FCM<sup>e</sup></li> <li>▪ Ibrutinib</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 08.04.2025 angepasst. Der pU bezieht sich hingegen in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA am 29.11.2024 und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der oben benannten Therapieoptionen und zusätzlich den Optionen Temsirolimus, Venetoclax, Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Acalabrutinib (Stand zum 19.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Acalabrutinib (letzte Suche am 20.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Acalabrutinib (letzte Suche am 19.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Acalabrutinib (letzte Suche am 20.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Acalabrutinib (letzte Suche am 10.07.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU stellt aus Gründen der klinischen Relevanz und zur Beschreibung des medizinischen Nutzens die 1-armige Zulassungsstudie ACE-LY-004 [2] dar. In der Studie ACE-LY-004 liegt kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Acalabrutinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	individualisierte Therapie <sup>b, c, d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Rituximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Lenalidomid ± Rituximab</li> <li>▪ R-CHOP<sup>e</sup></li> <li>▪ VRCAP</li> <li>▪ R-BAC</li> <li>▪ R-FCM<sup>e</sup></li> <li>▪ Ibrutinib</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Acabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018; 391(10121): 659-667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Acalabrutinib**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(acalabrutinib OR ACP-196) [Other terms] AND (Mantle-Cell Lymphoma [Condition/disease])

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
acalabrutinib* OR ACP-196 OR ACP196 OR (ACP 196)

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
acalabrutinib, ACP-196, ACP196 [Contain any of these terms]

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Anwendungsgebiet 1+2 (Kodierung A+B)“**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf*

*Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.*

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

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

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

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

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

*Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z.B. 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. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.*

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

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

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.11</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.18

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MCL	Mantelzell-Lymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-BAC	Rituximab + Bendamustin + Cytarabin
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-FCM	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab
RKI	Robert Koch-Institut
VRCAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Acalabrutinib [1]. Demnach ist Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL indiziert, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

### II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stehen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ohne vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor einige Therapieoptionen zur Verfügung, deren Einsatz jedoch häufig durch Nebenwirkungen oder eingeschränkte Wirksamkeit limitiert ist. Es bestehe ein hoher 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 Patientinnen und Patienten ermöglichen.

### II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit MCL in Deutschland im Jahr 2025 (Untergrenze: Inzidenz, Obergrenze: 5-Jahres-Prävalenz)	-	968–3300
2	Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	6,7	65–221
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	89,06	58–197

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MCL in Deutschland im Jahr 2025**

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2025 bildet der pU eine Spanne. Die untere Grenze basiert hierbei auf einer Inzidenz-, die obere Grenze auf einer 5-Jahres-Prävalenzangabe aus unterschiedlichen Quellen, die im Weiteren beschrieben werden. Die Angaben werden vom pU auf das Jahr 2025 extrapoliert.

### ***Untere Grenze***

Für die Berechnung der unteren Grenze legt der pU geschlechtsspezifische Fallzahlen von Neuerkrankten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), identifiziert über die Codes C82 bis C88 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), für die Jahre 2017 bis 2020 sowie für das Jahr 2022 zugrunde. Diese entnimmt der pU den Berichten „Krebs in Deutschland“ der Jahre 2017/2018 und der Jahre 2019/2020 [2,3] des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. sowie für das Jahr 2022 der Webseite des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim RKI [4].

Anschließend zieht der pU den Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2019/2020 [3] heran und überträgt einen Anteilswert des MCL (ICD-C83.1) an allen NHL in Höhe von 4 % für Frauen und von 7 % für Männer auf die oben extrahierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Über eine Addition bildet er für die jeweiligen Jahre die Gesamtinzidenz des MCL (Männer und Frauen).

Abschließend extrapoliert der pU die Fallzahlen des MCL mittels linearer Regression und weist eine Gesamtinzidenz von 968 Frauen und Männer mit MCL für das Jahr 2025 aus.

### ***Obere Grenze***

Für die Schätzung der oberen Grenze mit einer Anzahl von 3300 Patientinnen und Patienten mit MCL nähert sich der pU wie folgt:

- a) Der pU zieht den Orphanet Report aus dem Jahr 2024 heran [5], in welchem eine geschätzte Prävalenz von 3,5 pro 100 000 Personen für das MCL angegeben wird. Der pU überträgt diese Schätzung auf den jeweiligen Bevölkerungsstand in Deutschland der Jahre 2018, 2020 und 2022 [6-8] und berechnet somit prävalente Fallzahlen für die entsprechenden Jahre.
- b) Der pU entnimmt die geschlechtsspezifischen Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz für das NHL aus denselben Quellen [2-4] wie die Fallzahlen zur Inzidenz (siehe oben zur unteren Grenze). Anschließend überträgt der pU die ebenfalls oben erwähnten Anteilswerte des MCL an allen NHL (4 % für Frauen; 7 % für Männer) [3] und summiert die daraus resultierenden geschlechtsspezifischen Fallzahlen der jeweiligen Jahre.

Anschließend extrapoliert der pU die Fallzahlen von a) und b) mittels linearer Regression, sodass sich für das Jahr 2025 Anzahlen in Höhe von 2913 (a) und 3687 (b) Patientinnen und Patienten mit MCL ergeben. Abschließend bildet er einen Mittelwert von 3300 prävalenten Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2025.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden**

Der pU zieht Daten eines deutschen Registers der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) zu Patientinnen und Patienten mit MCL und deren Behandlungsregimen in einer 2. Therapielinie aus dem Jahr 2024 heran [9]. Von den Patientinnen und Patienten mit MCL und mit einer Zweitlinientherapie erhielten 93,3 % einen BTK-Inhibitor. Im Umkehrschluss ergibt sich laut pU ein Anteil von 6,7 % der Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden und somit für die Zielpopulation infrage kommen.

Durch Übertragung dieses Anteilswertes auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 (968 bis 3300) weist der pU eine Anzahl von 65 bis 221 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL aus, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

### **Schritt 3: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,06 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 58 bis 197 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Herleitungsschritte des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind durch Verwendung eines nicht geeigneten Anteilswertes für diejenigen Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, unsicher und stellen aufgrund des methodischen Vorgehens und auf Basis der vom pU eingereichten Quellen eine Unterschätzung dar. Dies und weitere Punkte werden nachfolgend erläutert.

### ***Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2025***

#### *Zur unteren Grenze*

Anhand einer eigenen Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) beim ZfKD [12] lassen sich geschlechtsspezifische Fallzahlen der Neuerkrankten mit NHL für sämtliche Jahre von 2017 bis 2022 entnehmen. Nach Übertragung der Anteilswerte für das MCL aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2019/2020 (4 % für Frauen und 7 % für Männer [3]) und anschließender Extrapolation mittels linearer Regression in Anlehnung an das Vorgehen des

pU ergibt sich eine etwas höhere Anzahl an inzidenten Patientinnen und Patienten mit MCL (1023 vs. Angabe des pU 968) für das Jahr 2025. Es ist darauf hinzuweisen, dass generell die Daten des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und es ist mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich zu rechnen ist [12].

#### *Zur oberen Grenze*

Die maßgebliche Unsicherheit bei den Angaben der oberen Grenze resultiert aus der Übertragung der herangezogenen geschlechtsspezifischen Anteile des MCL an allen NHL-Fallzahlen, die auf Angaben zu neu erkrankten Personen beruhen, auf eine 5-Jahres-Prävalenz.

Zudem nimmt der pU weder für die untere noch die obere Grenze eine Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit MCL vor. Da das MCL in der Regel ab einem Alter von > 18 Jahren diagnostiziert wird [13], ist dies allerdings nachvollziehbar.

#### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden***

Der ermittelte Anteilswert (6,7 %) für Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, birgt folgende methodische Unsicherheiten:

- Der pU berücksichtigt mit dem Anteilswert Patientinnen und Patienten, die in einer 2. Therapielinie keinen BTK-Inhibitor erhalten haben (im Jahr 2024). Methodisch ist dies nicht nachvollziehbar, denn für die aktuelle Zielpopulation sind vielmehr folgende Patientinnen und Patienten relevant:
  - Patientinnen und Patienten mit einem rezidiertem oder refraktärem MCL (die über Patientinnen und Patienten operationalisiert werden können, für die im Betrachtungsjahr eine 2. Therapielinie bzw. höhere Therapielinie infrage kommt) und
  - die in der vorherigen 1. Therapielinie bzw. in den vorherigen Therapielinien keinen BTK-Inhibitor erhalten haben.
- Der Anteilswert wird aus einer Patientengruppe mit einer 2. Therapielinie gewonnen. Die Übertragbarkeit auf die Patientengruppe aus Schritt 1 ist nicht angemessen, da diese sämtliche inzidente (untere Grenze) bzw. prävalente (obere Grenze) Patientinnen und Patienten umfasst.
- Der Anteilswert ist aus einer kleinen Patientengruppe gewonnen worden, sodass die Repräsentativität unsicher ist.

#### **Zusätzliche Hinweise**

Bis 2025 war kein BTK-Inhibitor in der 1. Therapielinie für MCL zugelassen. Auf Basis des vom pU herangezogenen Registers in Schritt 2 ergibt sich auf Grundlage aller Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie im Jahr 2024 ein Anteil der Patientinnen und Patienten

mit Ibrutinib in einer 1. Therapielinie von 21,3 % (10 Patientinnen bzw. Patienten von 47 mit oder ohne Indikation für eine Stammzelltransplantation [9]). Das hier relevante Anwendungsgebiet von Acalabrutinib umfasst zudem alle Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden und somit grundsätzlich auch Behandlungen in allen Therapielinien, nicht nur der ersten. Diese bleiben beim Vorgehen des pU unberücksichtigt. Unter diesen Annahmen sind die Patientenzahlen für das hier vorliegende Anwendungsgebiet unterschätzt.

Hierzu ist allerdings anzumerken, dass sich in den vom pU verwendeten Registerdaten seit dem Jahr 2023 ein deutlicher Anstieg derjenigen mit Ibrutinib in einer 1. Therapielinie zeigt (von 4 % in den Jahren 2021 und 2022 über 20% im Jahr 2023 bis auf über 21% im Jahr 2024) [9] und in den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen Ibrutinib als BTK-Inhibitor (als Kombinationstherapie) neben anderen Therapien in der 1. Therapielinie (im off-label-use) empfohlen wird [14-17]. Dies kann im aktuellen Betrachtungsjahr zu einem höheren Anteilswert derjenigen mit einer Behandlung mit einem BTK-Inhibitor in der 1. Therapielinie führen bzw. entsprechend dazu, dass der Anteilswert derjenigen ohne eine Behandlung mit einem BTK-Inhibitor in der 1. Therapielinie sinkt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ibrutinib in einer 1. Therapielinie beruht (wie bereits oben thematisiert) zudem nur auf wenigen Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist deshalb anzunehmen, dass im aktuellen Betrachtungsjahr ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL bereits in der 1. Therapielinie bzw. spätestens in der 2. Therapielinie einen BTK-Inhibitor erhalten hat.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Aufgrund von aktuellen bzw. zukünftigen Zulassungen von BTK-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des MCL erwartet der pU innerhalb der nächsten Monate und Jahre einen starken Rückgang der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Acalabrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	58–197	Die Angaben des pU sind durch Verwendung eines nicht geeigneten Anteilwertes für diejenigen Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, unsicher und stellen aufgrund des methodischen Vorgehens und auf Basis der vom pU eingereichten Quellen eine Unterschätzung dar.
a. Angaben des pU BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Acalabrutinib als Monotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Rituximab
- Lenalidomid ± Rituximab
- R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)
- Ibrutinib

Gemäß G-BA kann im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapie ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Die Kosten für eine Erhaltungstherapie mit Rituximab stellt der pU nicht dar.

Laut G-BA ist eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.

Im Anwendungsgebiet zugelassen sind die Wirkstoffe Lenalidomid als Monotherapie [18] und Ibrutinib [19].

Der G-BA gibt den Hinweis, dass sowohl Fludarabin (bei R-FCM) als auch Rituximab (in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron [R-FCM], in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison [R-CHOP] sowie in Kombination mit Bendamustin) im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) verordnungsfähig sind. Weiterhin führt der G-BA aus, dass die Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab, VRCAP sowie R-BAC zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und maßgebliche Evidenz aus 1-armigen Studien vorliege.

## Allgemeine Hinweise zur Darstellung und Bewertung der Kosten

Der pU zieht für die Kostenberechnung von R-CHOP, VRCAP, Bendamustin + Rituximab und R-BAC die Therapieprotokolle der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [20] heran. Für die Kostenberechnung von R-FCM verweist er auf die Anlage VI der AM-RL [21] und von Ibrutinib sowie von Lenalidomid (Monotherapie) auf die jeweilige Fachinformation [18,19]. Für Lenalidomid + Rituximab zieht der pU sowohl das Therapieprotokoll der DGHO [20], die Fachinformation von Lenalidomid [18] und eine Publikation von Wang et al. heran [22].

Für die Bewertung der Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden folgende Quellen berücksichtigt:

- Bendamustin + Rituximab: Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [14] mit der darin referenzierten Quelle Rummel et al. [23]
- Lenalidomid Monotherapie: Fachinformation von Lenalidomid [18]
- Lenalidomid + Rituximab: Empfehlungen des NCCN [14] mit der darin referenzierten Quelle Wang et al. [22] sowie eine weitere Quelle Leonard et al. [24] aus einem vorherigen Verfahren [25]
- R-CHOP: Anlage VI der AM-RL [21]
- VRCAP: vom G-BA benannte Quelle Robak et al. [26]
- R-BAC: vom G-BA benannte Quelle Visco et al. [27] sowie eine weitere Quelle McCulloch et al. [28] aus einem vorherigen Verfahren [25]
- R-FCM: Anlage VI der AM-RL [21]
- Ibrutinib: Fachinformation von Ibrutinib [19]

Identifizierte Abweichungen von den Angaben des pU werden in den entsprechenden Abschnitten kommentiert. Der pU stellt die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar. Wie oben beschrieben, ermittelt der pU keine Kosten für eine mögliche Erhaltungstherapie mit Rituximab im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapie, sodass deren Bewertung entfällt. Die vom pU zusätzlich dargestellten Kosten für Temsirolimus, Venetoclax sowie für eine Hochdosistherapie mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation werden nicht bewertet, da sie nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

### II 2.1 Behandlungsdauer

#### Zu bewertende Therapie

Da in der Fachinformation [1] für Acalabrutinib als Monotherapie keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die

Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für Bendamustin + Rituximab legt der pU 4 bis 6 Zyklen zu je 28 Tagen zugrunde in Anlehnung an das herangezogene Therapieprotokoll von Bendamustin als Monotherapie in den Empfehlungen der DGHO [20]. Der Publikation von Rummel et al. [23] ist ausschließlich eine maximale Zyklusanzahl von 6 für die Kombinationstherapie zu entnehmen.

Für Lenalidomid Monotherapie ist in der Fachinformation [18] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Lenalidomid wird an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen verabreicht. Der pU legt rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde und rundet dabei nicht die Anzahl Zyklen. Bei Rundung der Anzahl Zyklen auf 1 Nachkommastelle ergibt sich im Nachkommastellenbereich eine geringfügig niedrigere Anzahl der Behandlungstage.

Die Behandlung von Lenalidomid in der Kombinationstherapie mit Rituximab wurde in der Studie von Wang et al. [22] unter anderem bis zur Krankheitsprogression oder schwerwiegende Toxizität fortgesetzt. Die Gabe erfolgte jeweils an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus. In der Studie von Leonard et al. [24] wurde Lenalidomid in dieser Kombinationstherapie über 12 Zyklen (an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus) verabreicht oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, einer fortschreitenden Erkrankung, Widerrufs der Einwilligung oder inakzeptablen Toxizität. Der pU legt rechnerisch die Behandlung für Lenalidomid (in der Kombinationstherapie mit Rituximab) über das gesamte Jahr zugrunde und rundet dabei nicht die Anzahl Zyklen. Die Anzahl an Behandlungstagen für Lenalidomid ist geringfügig kleiner bei Rundung der Zyklen auf 1 Nachkommastelle. Für 12 Zyklen ist sie geringer als die vom pU ausgewiesene Anzahl der Behandlungstage für das gesamte Jahr (252 Behandlungstage bei 12 Zyklen versus 273,8 Behandlungstage für das gesamte Jahr). In der Studie von Wang et al. [22] wurde Rituximab [22] ausschließlich an 4 Tagen innerhalb des 1. Zyklus verabreicht. In der Studie von Leonard et al. [24] erfolgte zusätzlich jeweils eine Gabe von Rituximab in den Zyklen 2 bis 5. Der pU ermittelt 4 Gaben von Rituximab. Auf Basis der Studie von Leonard et al. [24] erhöht sich die Anzahl der Gaben von Rituximab auf 8, die als Obergrenze anzusetzen ist.

Für R-CHOP legt der pU 6 Zyklen (je 21 Tage) zugrunde. Laut Anlage VI der AM-RL [21] können bis zu 8 Zyklen im Rahmen einer Erstlinientherapie verabreicht werden. Explizite Angaben zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MCL sind der Anlage VI nicht zu entnehmen.

Für VRCAP legt der pU 6 bis 8 Zyklen (je 21 Tage) zugrunde. Dies entspricht der Publikation von Robak et al. [26] zu einer Studie mit nicht vorbehandeltem MCL. Für die Untergrenze berücksichtigt der pU eine Behandlung mit Bortezomib an 2 Tagen pro Zyklus und für eine

Obergrenze an 4 Tagen pro Zyklus. Der Publikation von Robak et al. [26] sind ausschließlich 4 Behandlungstage für Bortezomib pro Zyklus zu entnehmen.

Die vom pU zugrunde gelegte Behandlungsdauer von R-BAC (4 bis 6 Zyklen zu je 28 Tage) entspricht der aus der Publikation von Visco et al. [27] (4 Zyklen) und McCulloch et al. [28] (4 bis 6 Zyklen).

Für R-FCM entnimmt der pU die Behandlungsdauer (4 Zyklen zu 28 Tagen) der Anlage VI der AM-RL [21]. Dies ist nachvollziehbar.

Ibrutinib wird laut Fachinformation täglich bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit verabreicht [19]. Der pU legt rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Acalabrutinib als Monotherapie entspricht der Fachinformation von Acalabrutinib [1].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den oben erwähnten für die Bewertung herangezogenen Quellen bis auf folgende Aspekte:

- Für Prednison bei VRCAP berechnet der pU den Verbrauch für eine Dosis von 100 mg. In der Publikation Robak et al. [26] beträgt die Dosis für Prednison jedoch 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF).
- Für Lenalidomid in der Kombination mit Rituximab legt der pU pro Gabe 25 mg Wirkstoff zugrunde. Der Publikation Leonard et al. [24] lässt sich eine Dosis von 20 mg Wirkstoff entnehmen. Da sich die Festbeträge der Kapseln mit 25 mg bzw. 20 mg Lenalidomid nicht unterscheiden, hat dies keinen Einfluss auf die Jahrestherapiekosten.

Der Verbrauch von Bendamustin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Bortezomib, Cytarabin, Fludarabin und Mitoxantron richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [29] zugrunde. Für Vincristin als Bestandteil von R-CHOP beachtet der pU die maximale Einzelgabe von 2 mg [21]. Dies ist nachvollziehbar.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2025 wieder.

Für Doxorubicin wählt der pU Durchstechflaschen mit 100 mg Wirkstoff. Durchstechflaschen mit 50 mg Doxorubicin sind wirtschaftlicher, erfordern jedoch pro Gabe eine höhere Anzahl.

Es ist zu beachten, dass der pU für Rituximab bei Bendamustin + Rituximab, R-CHOP und R-FCM keinen Hersteller laut Anlage VI der AM-RL [21] wählt, der eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat, sodass Rituximab für die off-label Indikation verordnungsfähig ist. Wird ein Hersteller für Rituximab laut Anlage VI der AM-RL herangezogen, resultieren etwas höhere Kosten.

Auch für Fludarabin wählt der pU keinen Hersteller laut Anlage VI der AM-RL [21]. Bei der zugrunde gelegten Packungsgröße (1 Durchstechflasche pro Packung) resultieren keine abweichenden Kosten, wenn ein Hersteller laut Anlage VI der AM-RL herangezogen wird. Allerdings steht zusätzlich eine Packungsgröße mit 5 Durchstechflaschen eines Herstellers laut Anlage VI der AM-RL zur Verfügung, die wirtschaftlicher ist.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt Kosten für eine Prämedikation für Rituximab in den einzelnen Kombinationstherapien an. Die Kosten sind unter Berücksichtigung der vom pU angesetzten Anzahl an Behandlungstagen für Rituximab nachvollziehbar. Der pU gibt zusätzlich für alle Therapien bis auf die Lenalidomid Monotherapie Kosten für eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus an, die vor dem Beginn der jeweiligen Behandlung durchgeführt wird. Da auch für Lenalidomid diese Testung laut Fachinformation [18] erforderlich ist, unterscheiden sich diese Kosten zwischen der zu bewertenden Therapie und den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht und es kann auf die Darstellung dieser Leistung verzichtet werden.

Daneben können Kosten für die Verabreichung sämtlicher Infusionen und für die Kontrolle von Blutparametern bei allen Therapien, z. B. die Kontrolle der Thrombozytenzahl bei Bortezomib [30] angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [31] für

- Bendamustin + Rituximab (4 bis 6 Zyklen), R-BAC und R-FCM nachvollziehbar,
- Lenalidomid ± Rituximab in der Obergrenze unterschätzt, da nur 4 Gaben Rituximab anstelle von 8 Gaben berücksichtigt sind,
- R-CHOP für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl von 6 Zyklen plausibel (wird als Obergrenze eine Anzahl von 8 Zyklen zugrunde gelegt, sind die Kosten entsprechend höher),
- VRCAP in der Untergrenze unterschätzt, da nur 2 anstelle von 4 Behandlungstage für Bortezomib berücksichtigt sind, und in der Obergrenze nachvollziehbar.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Acalabrutinib als Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 75 192,58 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel und die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen können abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Gemäß G-BA kann im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapie ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Die Kosten für eine Erhaltungstherapie mit Rituximab stellt der pU nicht dar.

Die Jahrestherapiekosten ohne eine Erhaltungstherapie mit Rituximab werden wie folgt bewertet:

- Bendamustin + Rituximab: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für 4 bis 6 Zyklen in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
- Lenalidomid ± Rituximab: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Untergrenze (Lenalidomid Monotherapie) in der Größenordnung plausibel bzw. nachvollziehbar und für die Obergrenze (Lenalidomid + Rituximab) maßgeblich durch zu geringe Anzahl an Gaben von Rituximab unterschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
- R-CHOP: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl von 6 Zyklen in der Größenordnung plausibel bzw. nachvollziehbar. Wird als Obergrenze eine Anzahl von 8 Zyklen zugrunde gelegt, sind die Kosten entsprechend höher. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
- VRCAP: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Untergrenze unterschätzt, da 2 anstelle von 4 Gaben Bortezomib berücksichtigt sind, und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel bzw. nachvollziehbar. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
- R-BAC: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.

- R-FCM: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
- Ibrutinib: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Acalabrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	75 182,09	10,49	-	75 192,58	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen können abweichen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von<sup>b, c, d</sup></b>						
Bendamustin + Rituximab <sup>e</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	14 841,60– 22 177,26	48,07–65,85	1200,00–1800,00	16 089,67– 24 043,11	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für 4 bis 6 Zyklen in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV Leistungen berücksichtigt werden. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Lenalidomid ± Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	465,68–11 233,28 <sup>d</sup>	0,00–48,07 <sup>f</sup>	0,00–400,00 <sup>f</sup>	465,68–11 681,35 <sup>f</sup>	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Untergrenze (Lenalidomid Monotherapie) in der Größenordnung plausibel bzw. nachvollziehbar und für die Obergrenze (Lenalidomid + Rituximab) maßgeblich durch eine zu geringe Anzahl an Gaben von Rituximab unterschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden.
R-CHOP <sup>e</sup>		18 352,81	65,85	2400,00	20 818,66	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für zugrunde gelegte Anzahl von 6 Zyklen in der Größenordnung plausibel bzw. nachvollziehbar. Wird als Obergrenze eine Anzahl von 8 Zyklen zugrunde gelegt, sind die Kosten entsprechend höher. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden.
VRCAP		20 249,05–29 849,55	65,85–83,30	3000,00–5600,00	23 314,90–35 532,85	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Untergrenze unterschätzt, da 2 anstelle von 4 Gaben Bortezomib berücksichtigt sind, und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel bzw. nachvollziehbar. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
R-BAC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	15 086,58– 22 650,78	48,07–65,85	2400,00–3600,00	17 534,65– 26 316,63	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
R-FCM <sup>e</sup>		13 147,24	48,07	3200,00	16 395,31	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar
Ibrutinib		100 064,88	10,49	-	100 075,37	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>c. Im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapie kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Die Kosten dafür stellt der pU nicht dar.</p> <p>d. Sowohl Fludarabin (bei R-FCM) als auch Rituximab (in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron, in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison sowie in Kombination mit Bendamustin) sind im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig. Die Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab, VRCAP sowie R-BAC werden zulassungsüberschreitend eingesetzt.</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>f. Darstellung der Untergrenze: Kosten für Lenalidomid Monotherapie; Darstellung der Obergrenze: Kosten für Lenalidomid + Rituximab</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Acalabrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist laut pU derzeit nicht möglich. Es sei davon auszugehen, dass durch die Zulassung von BTK-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des MCL die gegenwärtigen Therapien ersetzt werden und damit der Anteil an Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor noch nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, stark rückläufig sein wird. Zudem macht der pU Angaben zu Kontraindikationen.

Die Therapie mit Acalabrutinib kann laut pU sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es sei davon auszugehen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Robert K-I, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
4. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Non-Hodgkin-Lymphome [Stand: 30.12.2024] [online]. 2024 [Zugriff: 12.06.2025]. URL: [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).
5. Orpha. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). 2019.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2018. Bevölkerungsstand zum 31.12.2018 [Stand: 05.08.2019] [online]. 2019 [Zugriff: 13.06.2025].
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. Bevölkerungsstand zum 31.12.2020 [Stand: 21.06.2021] [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022. Bevölkerungsstand zum 31.12.2022 [Stand: 16.08.2024] [online]. 2024 [Zugriff: 20.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1343596>.
9. Omedico. RUBIN Registry platform Hematologic Malignancies. Quarterly report - Patients with mantle cell lymphoma (MCL) [Database cut: 31 Mar 2025]. 2025.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2024. 2024.

11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [Stand: 27.02.2025] [online]. 2025 [Zugriff: 12.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
13. Tumorregister München. ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom; Inzidenz und Mortalität [online]. [Zugriff: 12.08.2025]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831\\_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf).
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas (Version 2.2025). 2025.
15. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2024; 204(1): 108-126. <https://doi.org/10.1111/bjh.19131>.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom. 2023.
17. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.
18. Ab Z. Pharma. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln (Lenalidomid) [Stand: März 2024]. 2024.
19. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: Februar 2025]. 2025.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle. 2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
22. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012; 13(7): 716-723. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70200-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70200-0).

23. Rummel M, Kaiser U, Balsler C et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(1): 57-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00447-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00447-7).
24. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1188-1199. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-27>.
26. Robak T, Jin J, Pylypenko H 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): 1449-1458. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30685-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30685-5).
27. Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31(11): 1442-1449. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9842>.
28. McCulloch R, Visco C, Eyre TA et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020; 189(4): 684-688. <https://doi.org/10.1111/bjh.16416>.
29. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [Stand: 27.03.2023] [online]. 2023 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.
30. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib) [Stand: November 2021]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008387/velcade-r-3-5-mg-pulver>.
31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).