

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS und PFS in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
aCD20-AB	Anti-CD20 Antikörper
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
ASCT	Autologous, Stem Cell Transplant (Autologe Stammzelltransplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	Acalabrutinib+Venetoclax
AVO	Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-2i	B-Cell Lymphoma-2-inhibitor (B-Zell-Lymphom-2-Inhibitor)
BR	Bendamustin+Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
Del(17p)	17p-Deletion
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
FAS	Full Analysis Set
FCR	Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ID	Identifikationsnummer
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
KI	Konfidenzintervall
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
n	Anzahl an Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen der Grundgesamtheit
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
PZN	Pharmazentralnummer
SE	Schweden
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
TLS	Tumorlyse-Syndrom
<i>TP53</i>	Tumorprotein p53
UE	Unerwünschtes Ereignis
uIGHV	Unmutierter IGHV-Status
Vs.	versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Acalabrutinib
Handelsname:	Calquence®
ATC-Code:	L01EL02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49924
Pharmazentralnummer (PZN)	16662022 ^a 18063573
ICD-10-GM-Code	C91.10
Alpha-ID	I25520, I116112, I95957, I17640, I25521
a: Diese Packung ist in Deutschland nicht in Vertrieb. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Calquence® in Kombination mit Venetoclax ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.	02.06.2025	A ^b
Calquence® in Kombination mit Venetoclax mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.	02.06.2025	B ^b
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Acalabrutinib (Calquence®) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zVT. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Calquence® in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.	02.05.2025
Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.	02.05.2025
Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.	05.11.2020
Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.	05.11.2020
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib±Obinutuzumab oder • Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder • Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib oder • Acalabrutinib±Obinutuzumab oder • Zanubrutinib
B ^c		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Acalabrutinib (Calquence[®]) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zVT. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Anwendungsgebiet 1+2 (Kodierung A+B)

Die Beratungsgespräche mit dem G-BA haben am 30.10.2024 und 07.05.2025 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-219 und 2025-B-062). Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 07.05.2025 hat der G-BA für das vorliegende AWG der Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL die in Tabelle 1-6 genannten Therapien als zVT festgelegt.

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie mit Acalabrutinib und einer der benannten zVT identifiziert. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT ist für die Zielpopulation nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht.

Aus Gründen der klinischen Relevanz und zur Transparenz wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (AV, Kodierung A) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO, Kodierung B) anhand der zulassungsrelevanten Phase III-Studie AMPLIFY zusammenfassend dargestellt und der medizinische Nutzen beschrieben.

Studie AMPLIFY

Bei AMPLIFY handelt es sich um eine globale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) im Vergleich zur Chemoimmuntherapie unter Auswahl von FCR oder BR nach Wahl der Prüffärzt:innen bestimmt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL ohne del(17p) oder TP53-Mutation. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA gesetzten zVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 zusammenfassend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS und PFS in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS

Nutzendimension/ Endpunkt	AV (N=291)	AVO (N=286)	FCR/BR (N=290)	AV vs. FCR/BR	AVO vs. FCR/BR
	n (%)			HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität					
OS	18 (6,2)	37 (12,9)	42 (14,5)	0,33 [0,18; 0,56] <0,0001	0,76 [0,49; 1,18] 0,2224
Morbidität					
PFS	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)	0,65 [0,49; 0,87] 0,0038	0,42 [0,30; 0,59] <0,0001
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)					
Für Details zur Auswertung siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.5.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS

Studie Ereignis/SOC <i>PT</i>	AV (N=291 ^a) n ^b (%)		AVO (N=284 ^a) n ^b (%)		FCR/BR (N=259 ^a) n ^b (%)	
AMPLIFY						
Gesamtraten						
UE	270 (92,8)		269 (94,7)		236 (91,1)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	156 (53,6)		197 (69,4)		157 (60,6)	
SUE	72 (24,7)		109 (38,4)		71 (27,4)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	23 (7,9)		57 (20,1)		28 (10,8)	
UE nach SOC und PT	Gesamtrate	CTCAE- Grad ≥3	Gesamtrate	CTCAE- Grad ≥3	Gesamtrate	CTCAE- Grad ≥3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	110 (37,8)	85 (29,2)	140 (49,3)	117 (41,2)	130 (50,2)	107 (41,3)
<i>Neutropenie</i>	90 (30,9)	78 (26,8)	114 (40,1)	100 (35,2)	99 (38,2)	84 (32,4)
<i>Thrombozytopenie</i>	13 (4,5)	4 (1,4)	24 (8,5)	17 (6,0)	33 (12,7)	22 (8,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	148 (50,9)	36 (12,4)	153 (53,9)	67 (23,6)	82 (31,7)	26 (10,0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Ereignis/SOC <i>PT</i>	AV (N=291 ^a) n ^b (%)	AVO (N=284 ^a) n ^b (%)	FCR/BR (N=259 ^a) n ^b (%)
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)			
a: Anzahl analysierter Patient:innen.			
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden unabhängig von der Anzahl der Vorkommnisse einmal pro Kategorie/SOC und PT gezählt.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Gesamtschau zeigte die zulassungsbegründende Studie AMPLIFY deutliche Vorteile einer Behandlung mit AV bzw. AVO gegenüber FCR/BR:

- Unter der Therapie mit AV wurde das Risiko zu Versterben statistisch signifikant um 67% verringert (OS, HR [95%-KI]: 0,33 [0,18; 0,56]; $p < 0,0001$) und das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis statistisch signifikant um 35% reduziert (PFS, HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0038$) (Tabelle 1-7). Unter der Therapie mit AVO wurde das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis statistisch signifikant um 58% reduziert (PFS, HR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,59]; $p < 0,0001$) (Tabelle 1-7). In präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich insgesamt konsistente Ergebnisse. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil für Patient:innen mit uIGHV Status.
- Ergebnisse zur Ansprechrate zeigten analog einen deutlichen Vorteil für die Acalabrutinib-Kombinationstherapien. Gemessen an der objektiven Ansprechrate sprachen 92,8% der Patient:innen des AV-Arms, 92,7% des AVO-Arms und 75,2% des FCR/BR-Arms auf die jeweilige Therapie an (absolute Differenz, 17,6% bzw. 17,5%). Ein vollständiges Ansprechen erreichten 8,9% unter AV, 14,0% unter AVO, und 5,2% unter FCR/BR.
- In patientenberichteten Endpunkten zeigte sich durch die Behandlung mit AV und AVO ein langfristiger Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine anhaltend geringe Symptomlast. Im EORTC QLQ-C30 zeigten sich niedrige Werte (d.h. einen subjektiv besseren Gesundheitszustand) über den gesamten Studienverlauf.
- Die im Rahmen von AMPLIFY beobachteten Nebenwirkungen bestätigten das bereits etablierte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib bzw. der Einzelsubstanzen. Die am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 umfassten Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei 12,4% der Patient:innen unter AV und bei 23,6% der Patient:innen unter AVO wurden schwere (Grad ≥ 3) Infektionen berichtet (am häufigsten COVID-19-bedingt) (Tabelle 1-8). Im Versorgungsalltag ist das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib sowie der Kombinationspartner Venetoclax und Obinutuzumab allgemein bekannt. Auftretende UE können durch erfahrene Ärzt:innen schnell und sicher behandelt werden.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen

Acalabrutinib ist ein hochwirksamer, selektiver und kovalenter BTKi der zweiten Generation, der seit 2020 bereits zur Erstlinientherapie bei CLL zugelassen ist, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab. Im neuen AWG, als zeitlich-befristete Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab bei Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in der pivotalen Phase III-Studie AMPLIFY untersucht.

Es besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zeitlich begrenzten Therapieregimen, die Patient:innen die Möglichkeit therapiefreier Zeit und kürzerer Arzneimittelexposition bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und hoher Wirksamkeit bieten. Derzeit verfügbare zeitlich begrenzte Therapien sind aufgrund erhöhter Kardiotoxizität oder einem höheren TLS-Risiko, Infektanfälligkeit sowie reduzierter Wirksamkeit bei Patient:innen mit genetischen Risikofaktoren nicht uneingeschränkt geeignet. Dieser Bedarf wird durch die Acalabrutinib-Kombinationstherapien adressiert.

Sowohl die Behandlung mit AV als auch mit AVO zeigte eine erhebliche Reduktion des Risikos für ein Progressions- oder Todesereignis, welches sich zudem in einem deutlich verbesserten OS zugunsten von AV widerspiegelt. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil bei Patient:innen mit uIGHV-Status. Die Ergebnisse der patient:innenberichteten Endpunkte zeigten für AV und AVO einen langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erhalt der geringen Symptomlast. Unter AV zeigte sich insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil, die im AV-Arm und AVO-Arm auftretenden UE entsprechen den Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen und bestätigen das bereits etablierte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. Aufgrund des konsistent starken Wirksamkeitsvorteils, des vorteilhaften Sicherheitsprofils sowie der rein oralen Administration ist AV für ein breites Kollektiv an Patient:innen in der Zielpopulation geeignet. Unter AVO lässt sich ein tieferes Ansprechen erreichen, mit ausgeprägten Wirksamkeitsvorteilen bei Patient:innen mit genetischem Risiko und im Vergleich zu AV erhöhten Raten an UE.

Zusammengefasst zeigen die Studienergebnisse deutliche, positive Effekte zugunsten von Acalabrutinib bezüglich der maßgeblichen patient:innenrelevanten Therapieziele. Die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) stellt vor dem Hintergrund einer signifikanten Verzögerung der Krankheitsprogression und einem deutlich reduzierten Mortalitätsrisiko bei sehr guter Verträglichkeit eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Nein
B ^c		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: Acalabrutinib (Calquence[®]) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zVT. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie mit Acalabrutinib und einer der benannten zVT identifiziert. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT ist somit für die Zielpopulation nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL.

Die CLL ist eine maligne, lymphoproliferative Erkrankung der B-Lymphozyten, die sich im Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen lymphatischen, seltener auch extralymphatischen Organen der Patient:innen akkumulieren. In Deutschland ist die CLL mit einem Anteil von 38% aller neu diagnostizierten Leukämien die häufigste Leukämieform. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Die CLL ist in Bezug auf die Symptomatik und das klinische Bild eine sehr heterogene Erkrankung. Der CLL geht häufig eine symptomlose prä-maligne MBL voraus. Der Übergang in die CLL ist in der Regel durch eine ebenfalls beschwerdefreie Anfangsphase gekennzeichnet. Im Verlauf der langsam fortschreitenden Erkrankung nimmt die Symptomlast der Patient:innen zu, sodass diese schließlich behandlungsbedürftig sind.

Die ersten Krankheitszeichen einer CLL sind häufig unspezifische Symptome wie eine schmerzlose Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie) oder Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf treten schmerzhafte Lymphadenopathien, schmerzhafte Vergrößerungen der Milz und/oder Leber (Spleno- und Hepatomegalie), sowie Knochenmarksinsuffizienzen und Autoimmunzytopenien auf, die von einer B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue, erhöhte Infektanfälligkeit) begleitet sein können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bislang zur Verfügung stehende, kontinuierliche BTKi-basierte Monotherapien werden über Jahre hinweg verabreicht und erfordern eine hohe Therapieadhärenz. Da ein Großteil der Patient:innen aufgrund des fortgeschrittenen Alters zusätzliche behandlungsbedürftige Komorbiditäten zeigt, kann eine potentiell dauerhafte Toxizitätsexposition durch die kontinuierliche Einnahme den Alltag stark beeinträchtigen. Zeitlich begrenzte Therapieregime gewinnen zunehmend an Bedeutung, da sie kürzere Arzneimittelexposition, therapiefreie Intervalle und ein niedrigeres kumulatives Risiko für das Auftreten von UE bieten. Als nachteilig erwies sich bei den bisher verfügbaren zeitlich begrenzten Therapieregimen jedoch ein erhöhtes Risiko für TLS und Infektionen oder eine erhöhte kardiale Toxizität. Zudem weisen sie bei Hochrisikopatient:innen (z.B. uIGHV) eine reduzierte Wirksamkeit auf.

Mit den verfügbaren Therapieoptionen kann der therapeutische Bedarf folglich nicht vollständig gedeckt werden. Besser verträgliche und wirksamere Kombinationstherapien mit zeitlich begrenzter Therapiedauer, die einfach in der Anwendung sind, werden benötigt, um die Patient:innen mit CLL optimal zu versorgen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab

Die Anwendung der Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) bietet eine solche hochwirksame, gut verträgliche und zeitlich begrenzte Kombinationstherapie. Acalabrutinib weist ein allgemein günstiges Sicherheitsprofil auf und geht mit wenigen kardiovaskulären Komplikationen einher. Durch synergistische Effekte zwischen dem BTKi Acalabrutinib und dem BCL-2i Venetoclax können eine anhaltende Remission und damit behandlungsfreie Intervalle für Patient:innen mit CLL erzielt werden. Die Hinzunahme des aCD20-AB Obinutuzumab zur Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax verstärkt die gezielte Eliminierung maligner Zellen und führt zu einem tieferen Ansprechen. Dieses Therapieschema ist unter anderem für junge, fitte Patient:innen mit hoher Tumorlast geeignet, bei denen schnelles und tiefes Ansprechen gewünscht ist, oder bei Patient:innen mit CLL und begleitender autoimmunhämolytischer Anämie. Die zeitlich begrenzten Therapieansätze mit AV oder AVO weisen zudem eine reduzierte kumulative Toxizität auf und sind folglich auch für ältere Patient:innen sowie für Patient:innen mit kardialen Begleiterkrankungen geeignet. Auch für Patient:innen mit Neigung zu Infekten oder welche, die auf die i.v. Therapie verzichten wollen, ist das Regime aus Acalabrutinib und Venetoclax unabhängig vom Alter, Komorbiditäten und Hochrisikofaktoren besonders geeignet, da es sich um eine rein orale Applikation handelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^b	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	3.199
B ^b		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Acalabrutinib (Calquence[®]) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zVT. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A ^b	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zusatznutzen nicht belegt ^c	3.199
B ^b				

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Acalabrutinib (Calquence[®]) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zVT. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch.
c: 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, stellt die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	1. Jahr: 147.345,20 2. Jahr ^b : 11.930,86
B		1. Jahr: 168.287,32 2. Jahr ^b : 11.930,86
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A+B ^b	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.241,16
		Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		96.183,28
		Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab		82.980,06
		Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib		1. Jahr: 141.679,49 2. Jahr ^c : 17.652,47
		Acalabrutinib		75.192,58
		Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		96.134,70
		Zanubrutinib		67.441,44
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Acalabrutinib (Calquence[®]) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zVT. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch.</p> <p>c: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiet 1+2 (Kodierung A+B)

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

Die empfohlene Dosis 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 in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder dem Abschluss von 14 Behandlungszyklen (jeder Zyklus dauert 28 Tage) erfolgen. Calquence sollte ab Tag 1 des Zyklus 1 über insgesamt 14 Zyklen gegeben werden. Venetoclax sollte ab Tag 1 des Zyklus 3 über insgesamt 12 Zyklen gegeben werden, beginnend mit 20 mg und mit wöchentlicher Erhöhung auf 50 mg, 100 mg, 200 mg und schließlich 400 mg.

Wenn Calquence in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab gegeben wird, sollten 100 mg Obinutuzumab an Tag 1 des Zyklus 2 gegeben werden, gefolgt von 900 mg, die an Tag 1 oder 2 gegeben werden können. 1000 mg Obinutuzumab werden an Tag 8 und 15 des Zyklus 2 gegeben, gefolgt von 1000 mg an Tag 1 der Zyklen 3 bis 7. Obinutuzumab wird über insgesamt 6 Zyklen gegeben.

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 jedoch engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Eine Anwendung von Calquence bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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.

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 wegen des Risikos mangelnder Wirksamkeit 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.