

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Der Signalweg der BTK nach Aktivierung des B-Zell-Rezeptors durch ein spezifisches Antigen.....	9
Abbildung 2-2: (A) Chemische Struktur von Acalabrutinib und (B) Strukturmodell der Bindung von Acalabrutinib in der ATP-Bindungstasche der BTK.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Å	Ångström
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
aCD20-AB	Anti-CD20-Antikörper
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis (antikörperabhängige zelluläre Phagozytose)
ASCT	Autologous, Stem Cell Transplant (Autologe Stammzelltransplantation)
Asp	Asparaginsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriophosphat
BCL-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom-2)
BCL-2i	BCL-2-Inhibitor
BCR	B-Cell Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BH3	BCL-2 Homology Domain 3 (BCL-2-Homologie-Domäne 3)
BLNK	B-Cell Linker Protein
BR	Bendamustin+Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity (komplementabhängige Zytotoxizität)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
Cys	Cystein
D	Diversity (diversifizierend)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Fc	Fragment crystallizable (Kristallisierbares Fragment)
Fcγ-RIII	γ-Fc-Rezeptor Typ 3
Glu	Glutaminsäure
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Ig	Immunglobulin
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
IKK	IκB-Kinase-Komplex
inkl.	Inklusive
ITK	Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase (Interleukin 2-induzierbare T-Zell-Kinase)
J	Joining (verknüpfend)
LYN	Lck/Yes Novel Protein Tyrosine Kinase
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
Met	Methionin
mg	Milligramm
miRNA	Micro Ribonukleinsäure
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-Cells (nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen)
NF-κB	Nuclear Factor κ-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells
P	Phosphorylierung
PKCβ	Proteinkinase Cβ
PLCγ2	Phospholipase Cγ2
PZN	Pharmazentralnummer
Ser	Serin
SRC Kinase	Sarcoma Kinase
SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TLR	Toll-like-Rezeptor
TP53	Tumorprotein 53
TXK	T-Cell X Chromosome Kinase (T-Zell X Chromosomenkinase)
V	Variable (variabel)
z.B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Acalabrutinib
Handelsname:	Calquence®
ATC-Code:	L01EL02
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
- ^a	EU/1/20/1479/001	100 mg	56 Hartkapseln
16662022 ^a	EU/1/20/1479/002	100 mg	60 Hartkapseln
- ^a	EU/1/20/1479/003	100 mg	56 Filmtabletten
18063573	EU/1/20/1479/004	100 mg	60 Filmtabletten
a: Diese Packung ist in Deutschland nicht in Vertrieb. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Calquence[®] in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert (1).

Die CLL ist die häufigste Form der Leukämie im Erwachsenenalter (2). Ursächlich für eine CLL ist eine B-Zellneoplasie, die biologisch und klinisch heterogen ist (3, 4). Aufgrund der klonalen Expansion kommt es zur Akkumulation von reifen, kleinzelligen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen lymphatischen Organen (5). Die malignen B-Lymphozyten im Blut weisen ein für die CLL typisches Oberflächenprofil auf, welches durch bestimmte Cluster of Differentiation (CD) Proteine charakterisiert ist (CD5, CD19, CD20 und CD23) (4). Die Erkrankung verläuft zu Beginn symptomlos und wird daher meist erst zufällig bei routinemäßigen Blutuntersuchungen diagnostiziert. Im späteren Krankheitsverlauf treten krankheitsbezogene Symptome wie Lymphadenopathien, Spleno- und Hepatomegalien, Knochenmarksinsuffizienzen und Autoimmunzytopenien auf, die von einer B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue, erhöhte Infektanfälligkeit) begleitet sein können (3, 6).

Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg

B-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der humoralen Immunantwort. Sie sind in der Lage (meist körperfremde) Antigene zu erkennen und Antikörper zu produzieren, die spezifisch gegen diese Antigene gerichtet sind. Die humorale Immunantwort ist auf den Antigenstimulus begrenzt und wird nach Bekämpfung der Infektion beendet (7).

Die Funktion von B-Zellen wird maßgeblich vom B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR) bestimmt, der Antigene an der Zelloberfläche erkennt und durch Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade die Antikörperbildung stimuliert (8). Der BCR ist ein Transmembranprotein mit einer Ligandenbindungs- und einer Signaltransduktionsdomäne. Die Ligandenbindungsdomäne ist aus einem membranständigen Immunglobulin (Ig)-Molekül (entweder IgA, IgD, IgE, IgG oder IgM) sowie $Ig\alpha$ und $Ig\beta$ aufgebaut (Abbildung 2-1) (9). Um eine möglichst breit gefächerte Antigenerkennung zu erreichen, durchlaufen B-Zellen einen genetischen Differenzierungsprozess der Immunglobuline. Dieser Differenzierungsprozess umfasst eine zufällige Umlagerung spezifischer Gensegmente, die als V-(Variabel), D-(Diversifizierend) und J-(Joining) Gensegmente bezeichnet werden. Während der V(D)J-Rekombination werden Genloci der V(D)J-Immunglobulingene zufällig kombiniert, umgelagert und mutiert (somatische Hypermutation), um eine höchstmögliche Variabilität zu erreichen (10).

Eine Schlüsselrolle innerhalb des BCR-Signalweges spielt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Die BTK wird in allen hämatopoetischen Zellen bis auf T-Zellen exprimiert. Die höchste Expression weisen B-Zellen auf (11). Nach Aktivierung des BCR durch ein spezifisches Antigen wird die BTK zur Zellmembran rekrutiert. Der folgende, durch die BTK vermittelte Signalweg, erfolgt in zwei Schritten (Abbildung 2-1) (8, 12).

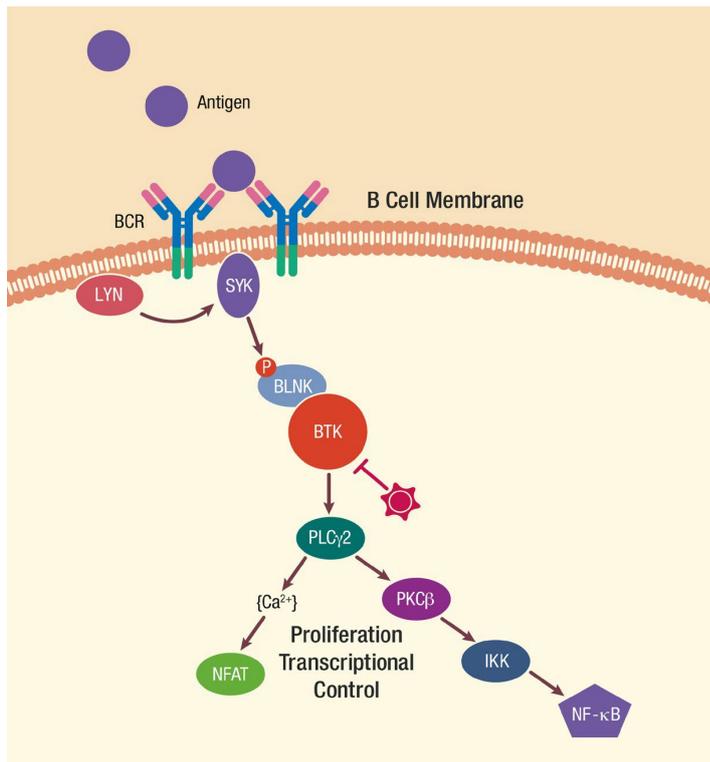


Abbildung 2-1: Der Signalweg der BTK nach Aktivierung des B-Zell-Rezeptors durch ein spezifisches Antigen

Die BTK stellt aufgrund ihrer Schlüsselrolle im Signalweg des BCR ein geeignetes molekulares Target dar. Durch Inhibition der BTK (Inhibitor in rot dargestellt) kann die unkontrollierte Proliferation maligner B-Lymphozyten reduziert werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: modifiziert nach (8) und (12).

Im ersten Schritt erfolgt die Aktivierung der BTK durch eine Phosphorylierung mittels der Spleen Tyrosine Kinase (SYK) oder Sarcoma Kinase (SRC Kinase). Die Phosphorylierung erhöht die katalytische Aktivität der BTK und führt zu deren Autophosphorylierung, wodurch die aktive Konformation der BTK stabilisiert wird. In der aktiven Konformation weist die BTK selbst eine Kinaseaktivität auf.

Im zweiten Schritt induziert die aktivierte BTK in mehreren aufeinanderfolgenden Schritten die Phosphorylierung verschiedener Kinasen (Abbildung 2-1), die beispielsweise die Proliferation, Apoptose, Toleranz (Anergie), die Differenzierung zu antikörperproduzierenden Zellen oder B-Gedächtniszellen steuern. Die BTK-aktivierte Signalkaskade vermittelt auf diesem Weg die Transkription anti-apoptotischer und proliferativer Gene. Des Weiteren ist die BTK Teil der Signaltransduktion von Toll-like-Rezeptoren (TLR) und vermittelt die Migration von B-Lymphozyten in die Lymphknoten (Homing) sowie den integrinvermittelten Verbleib der B-Lymphozyten in ihrem Mikromilieu (8, 12, 13). Zusammengefasst übernimmt die BTK eine wichtige Funktion in der Reifung und Proliferation von B-Zellen.

Die BTK-Deaktivierung wird durch Kinasen und Phosphatasen kontrolliert. Die Deaktivierung der BTK wird beispielweise über die Proteinkinase C β (PKC β) vermittelt und durch die Phosphorylierung an Serin (Ser)180 ausgelöst, welche die Membrantranslokation der BTK unterbindet. Auch micro Ribonukleinsäuren (miRNA) führen zu einer verringerten BTK-Expression (z.B. miRNA-185). MiRNAs binden an spezifische messenger Ribonukleinsäure (mRNA)-Sequenzen eines Gens, wodurch die Translation in ein Protein ausbleibt (6, 13).

Bei Patient:innen mit CLL kommt es zur konstitutiven Aktivierung des BCR-Signalweges, und somit zu einer dauerhaften Aktivierung der BTK. Dies führt zu einer unkontrollierten Proliferation von reif erscheinenden, aber nicht funktionsfähigen B-Lymphozyten. Die anomalen B-Lymphozyten vermehren sich in Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz und anderen Organen. Die damit verbundene Störung der Organfunktionen und Verdrängung der Blutbildung aus dem Knochenmark führt zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie Fatigue, Blutgerinnungsstörungen und einer erhöhten Infektanfälligkeit (14). Die Inhibition der BTK als Schlüsselenzym dieser Signalkaskade stellt daher ein vielversprechendes molekulares Target dar, um die Proliferation maligner B-Lymphozyten zu reduzieren. Obwohl die BTK auch in anderen Zellen exprimiert wird, scheinen die wesentlichen Funktionen der BTK auf B-Zellen beschränkt zu sein, weshalb ein Funktionsverlust der BTK vor allem diese Zellen betrifft (12).

Acalabrutinib: Irreversible Inhibition der BTK

Acalabrutinib ist ein kovalent bindender, irreversibler BTK-Inhibitor (BTKi), der sich durch folgende Charakteristika auszeichnet:

- Acalabrutinib ist ein oraler BTKi der zweiten Generation, der mithilfe einer Butanamid-Gruppe kovalent an den Cystein (Cys)481-Rest in der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche der BTK bindet (Abbildung 2-2) (15, 16). Auf diese Weise wird die Kinasefunktion der BTK irreversibel inhibiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Acalabrutinib die Phosphorylierung des BTK-Substrates Phospholipase C γ 2 (PLC γ 2) reduziert und dadurch eine pro-apoptische Wirkung erzielt wird (17, 18)
- Durch Inhibition der BTK reduziert sich die Chemokinproduktion und Migration von B-Lymphozyten. Auf diese Weise wird die Fähigkeit der B-Lymphozyten gestört, sich in ihrem Mikromilieu einzufinden (12, 15)
- Acalabrutinib bindet als BTKi der zweiten Generation mit hoher Selektivität an die BTK. Andere strukturähnliche Kinasen wie der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), die T-Zell X Chromosomenkinase (T-cell X Chromosome Kinase, TXK) oder die Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase, ITK) werden hingegen nicht inhibiert (19). Dies ist auf die geringe Elektrophilie von Acalabrutinib und die hohe Nukleophilie des Cys481-Restes der BTK zurückzuführen, sodass off-target Interaktionen minimiert werden (20)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Bei Therapiekombination mit anti-CD20-Antikörpern (aCD20-AB) wird die antikörpervermittelte zelluläre Toxizität und die antikörpervermittelte Phagozytose von aCD20-AB in vitro nicht negativ beeinflusst, da Acalabrutinib nicht mit den anti-Tumor- und immunvermittelten Mechanismen von aCD20-AB interferiert (17)
- Pharmakodynamische Untersuchungen bei Patient:innen mit CLL zeigen, dass bereits vier Stunden nach oraler Einnahme eine effektive Inhibition der BTK vorliegt (21). Eine anhaltende BTK-Inhibition kann mithilfe einer zweimal täglichen oralen Einnahme erreicht werden (19)

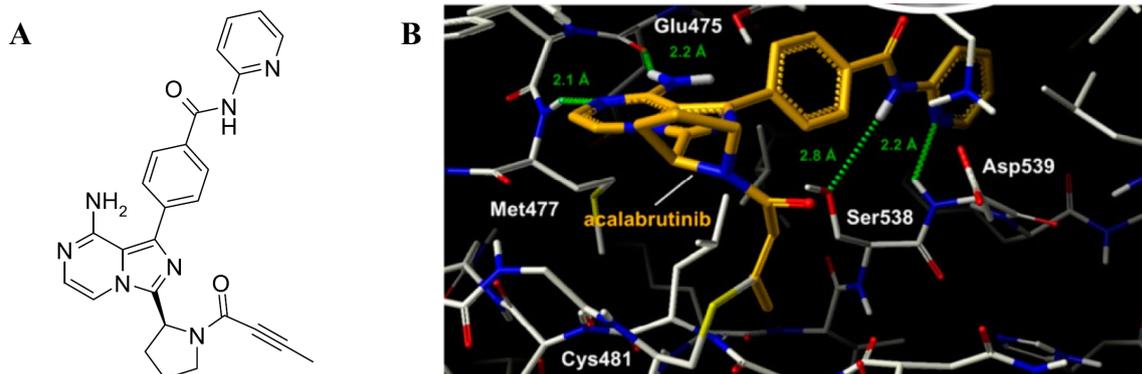


Abbildung 2-2: (A) Chemische Struktur von Acalabrutinib und (B) Strukturmodell der Bindung von Acalabrutinib in der ATP-Bindungstasche der BTK

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (20).

Venetoclax: Induktion des intrinsischen Apoptose-Signalweges

Die Apoptose kann über einen extrinsischen oder einen intrinsischen Signalweg eingeleitet werden. Beim extrinsischen Signalweg (Todesrezeptor-Signalweg) löst eine Liganden-Rezeptor-Interaktion die Apoptose aus. Beim intrinsischen Signalweg (Caspase-induzierter Signalweg) kommt es, z.B. durch Schäden an der Desoxyribonukleinsäure oder durch Zellzyklusarrest, zur Synthese von pro-apoptotischen Proteinen der B-Zell-Lymphom-2 (B-Cell Lymphoma-2, BCL-2)-Familie. Dadurch wird die Apoptose eingeleitet (22).

In malignen B-Lymphozyten besteht ein Ungleichgewicht von pro- und anti-apoptotischen Proteinen der BCL-2-Familie. So kommt es in 95% aller Patient:innen mit CLL zur pathologischen Überexpression des anti-apoptotischen Proteins BCL-2. Dadurch wird der programmierte Zelltod der malignen CLL-Zellen verhindert (23-25).

Venetoclax ist ein potenter selektiver Inhibitor des anti-apoptotischen BCL-2-Proteins. Venetoclax bindet dabei direkt an die Bindungsfurche der BCL-2-Homologie-Domäne 3 (BCL-2 Homology Domain 3, BH3) von BCL-2. Dies hat die Einleitung der Apoptose zur Folge. In präklinischen Studien hat Venetoclax bei Tumorzellen, die BCL-2 überexprimieren, eine apoptotische Wirkung gezeigt (4, 23, 26).

Obinutuzumab: Induktion des Antikörper-vermittelten Zelltodes

Auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten wird das Protein CD20 exprimiert, welches eine Rolle bei der Differenzierung und dem Wachstum von B-Zellen einnimmt (27).

Obinutuzumab ist ein monoklonaler aCD20-AB. Er richtet sich gezielt gegen die extrazelluläre Schleife des CD20-Transmembranantigens auf der Oberfläche nicht-maligner und maligner prä-B- und reifer B-Lymphozyten, nicht aber gegen hämatopoetische Stammzellen, pro-B-Zellen, normale Plasmazellen oder anderes normales Gewebe. In präklinischen Studien induziert Obinutuzumab den direkten Zelltod und vermittelt eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP) über die Rekrutierung γ -Fc-Rezeptor Typ 3 (Fc γ -RIII-) positiver Immuneffektorzellen. Außerdem vermittelt Obinutuzumab in vivo eine geringgradige komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC) (28-30).

Synergistische Effekte durch Kombination verschiedener Wirkmechanismen

Einer der wichtigsten Grundsätze der Optimierung von Behandlungsmethoden für Krankheiten wie der CLL ist die Verwendung von Wirkstoffkombinationen mit synergistischen oder additiven Effekten, ohne sich überschneidende Toxizitätsprofile (4, 31).

Der Wirkstoffkombination aus einem BTKi wie beispielsweise Acalabrutinib und dem BCL-2-Inhibitor (BCL-2i) Venetoclax werden synergistische Effekte zugesprochen (32). Zurückzuführen ist der positive synergistische Effekt auf eine durch die BTK-Inhibition vermittelte gesteigerte Sensitivität der Zellen für Venetoclax. Die Kombination eines BTKi und BCL-2i hat das Potenzial, innerhalb einer zeitlich begrenzten Therapie eine tiefe Remission auszulösen und so behandlungsfreie Intervalle für Patient:innen mit CLL zu ermöglichen (32).

Die Ergänzung eines aCD20-AB zur Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax verstärkt die gezielte Eliminierung maligner Zellen und führt zu einem tieferen Ansprechen (4). Dieses Therapieschema ist unter anderem für Patient:innen mit hoher Tumorlast geeignet, bei denen schnelles und tiefes Ansprechen gewünscht ist oder bei Patient:innen mit autoimmunphänotypischer CLL (33). Die Therapieansätze mit der Kombination von BTKi und BCL-2i, sowie die Dreifachkombination BTKi, BCL-2i und aCD20-AB, sind auf einen begrenzten Zeitraum ausgelegt. Ein wesentlicher Vorteil dieser zeitlich begrenzten Therapieregime liegt darin, dass Nebenwirkungen nur über einen bestimmten Zeitraum auftreten, was zu einer reduzierten Toxizitätsdauer führt (4, 34). Zusammen mit dem vorteilhaften Sicherheitsprofil der BTKi und BCL-2i-Kombination deutet das darauf hin, dass auch ältere Patient:innen mit CLL oder solche mit kardialen Begleiterkrankungen von dieser Therapie profitieren können. Für Patient:innen mit genetischen Risikofaktoren wie unmutierter variabler Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) oder Tumorprotein 53 (*TP53*-) Mutationen wird darüber hinaus eine erhöhte Wirksamkeit der Kombinationstherapien aus BTKi, BCL-2i und aCD20-AB diskutiert (34).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	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.	nein	02.06.2025	B ^b
<p>a: Fortlaufende 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Tabelle 2-3 beruhen auf der Fachinformation von Calquence® (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen in Tabelle 2-4 beruhen auf der Fachinformation von Calquence® (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus wurden aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca AB sowie der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu>) entnommen.

Informationen zum Wirkmechanismus der zu bewertenden Arzneimittel stammen aus der entsprechenden Fachinformation und aus identifizierten Publikationen einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Leukämien ICD-10 C91-C95. 2024. Aufgerufen am: 29.04.2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_no_de.html.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024.
4. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. American journal of hematology. 2025;100(3):450-80.
5. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Cancer. 2010;10(1):37-50.
6. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Disease primers. 2017;3:16096.
7. Carlberg C, Velleuer E, Molnár F. B Cell Immunity: BCRs, Antibodies and Their Effector Functions. In: Carlberg C, Velleuer E, Molnár F, editors. Molecular Medicine: How Science Works. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 271-87.
8. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. Blood. 2012;120(6):1175-84.
9. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
10. Bassing CH, Swat W, Alt FW. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J recombination. Cell. 2002;109 Suppl:S45-55.
11. Mohamed AJ, Yu L, Bäckesjö CM, Vargas L, Faryal R, Aints A, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. Immunological reviews. 2009;228(1):58-73.

12. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(12):1495-507.
13. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular cancer*. 2018;17(1):57.
14. American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma Early Detection, Diagnosis, and Staging [Stand: 15.02.2024]. 2024. Aufgerufen am: 08.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8719.00.pdf>.
15. Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, Ayres M, Keating MJ, Wierda WG, et al. Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(14):3734-43.
16. Podoll T, Pearson PG, Evarts J, Ingallinera T, Bibikova E, Sun H, et al. Bioavailability, Biotransformation, and Excretion of the Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Acalabrutinib in Rats, Dogs, and Humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2019;47(2):145-54.
17. Golay J, Ubiali G, Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica*. 2017;102(10):e400-e3.
18. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(11):2831-41.
19. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2016;374(4):323-32.
20. Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017;363(2):240-52.
21. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood advances*. 2019;3(9):1553-62.
22. Billard C. Apoptosis inducers in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2014;5(2):309-25.
23. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest*. 2007;117(1):112-21.
24. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;82(6):1820-8.
25. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, Egle A, Kos M, Greil R. Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques. *American journal of clinical pathology*. 2000;113(2):219-29.
26. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [Stand: September 2024]. 2024.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Payandeh Z, Bahrami AA, Hoseinpoor R, Mortazavi Y, Rajabibazl M, Rahimpour A, et al. The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2019;109:2415-26.
28. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393-402.
29. Patz M, Isaeva P, Forcob N, Müller B, Frenzel LP, Wendtner CM, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2010;152(3):295-306.
30. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2024]. 2024.
31. Pemovska T, Bigenzahn JW, Superti-Furga G. Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. *Current opinion in pharmacology*. 2018;42:102-10.
32. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM evidence*. 2022;1(7):EVIDoA2200006.
33. Shah HR, Stephens DM. Is there a role for anti-CD20 antibodies in CLL? *Hematology*. 2021;2021(1):68-75.
34. Davids MS, Ryan CE, Lampson BL, Ren Y, Tyekucheva S, Fernandes SM, et al. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. *J Clin Oncol*. 2024;Jco2402503.