

Dokumentvorlage, Version vom
20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	96

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	97
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Symptome des MCL	20
Tabelle 3-2: Erkrankungsstadien gemäß der Ann-Arbor/Lugano-Klassifikation	22
Tabelle 3-3: Vereinfachter MIPI	23
Tabelle 3-4: Inzidenz des NHL (ICD-10 C82-C88) und des MCL (ICD-10 C83.1) in Deutschland	30
Tabelle 3-5: Prävalenz des NHL (ICD-10 C82-C88) und des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2022 (Obergrenze)	31
Tabelle 3-6: Prävalenz des MCL (ICD-10 C83.1) im Jahr 2022 (Untergrenze)	32
Tabelle 3-7: Anzahl der MCL-Erkrankten in Deutschland	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz des MCL in den Jahren 2025 bis 2030	39
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	74
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen des Grades $\geq 3^*$ bei Patienten, die Calquence in Kombination mit Bendamustin und Rituximab erhalten	82
Tabelle 3-20: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren	83
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	93
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	95

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... 98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entstehung des MCL durch Anhäufung von Mutationen bei der B-Zell-Reifung.....	18
Abbildung 3-2: Therapieempfehlung gemäß DGHO-Leitlinie für die Erstlinientherapie.....	25
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Acalabrutinib im vorliegenden AWG	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABl.	Amtsblatt
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)
AST	Aspartataminotransferase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
AZ	Allgemeinzustand
BCR	B-Cell Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebsresistenzprotein)
BM	Bone marrow (Knochenmark)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BR	Bendamustin+Rituximab
bspw.	Beispielsweise
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CCND1	Cyclin D1
CCND1-R	Cyclin D1-Gen rearrangement (Cyclin D1-Gen Neuordnung)
CD	Cluster of Differentiation
CDKN2A	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor (Cyclinabhängiger Kinase-Inhibitor) 2A
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
cMCL	Classical Mantle Cell Lymphoma (klassisches Mantelzell-Lymphom)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CTIS	Clinical Trial Information System
CYP	Cytochrom P450
D	Diversity (diversifizierend)
del(17p)	Chromosom 17p-Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alteri
EU	Europäische Union
e.V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
H2	Histaminrezeptoren vom Typ 2
HBV	Hepatitis B-Virus
HDCT	Hochdosierte Chemoimmuntherapie
HZV	Herpes-Zoster-Virus
I	Ibrutinib
ICC	International Consensus Classification
ICD	International- Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
Ig	Immunglobulin

Abkürzung	Bedeutung
IgH	Immunglobulin Heavy Chain (Immunglobulin-Schwerekette)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
Inf.-Lsg.-Konz.	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Inj.L.	Injektionslösung
i.v.	Intravenös
J	Joining (verknüpfend)
JC-Virus	John Cunningham-Virus
kg	Kilogramm
Konz. z. H. e. Inf.L.	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
max.	Maximal
MC	Mantle Cell (Mantelzell)
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
mg	Milligramm
min	Minute
MIPI	MCL International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index)
MIPIc	Combined MIPI (kombinierter MIPI)
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NA	Not available (nicht verfügbar)
NCI	National Cancer Institute

Abkürzung	Bedeutung
NCT	National Clinical Trial
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nmMCL	Non-nodal Mantle Cell Lymphoma (nicht-nodales Mantelzell-Lymphom)
Nr.	Nummer
NR	Non Response (keine Remission)
o.g.	Oben genannt
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PB	Peripheral blood (peripheres Blut)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreien Überlebens)
Plv.Inf.-L.-K.	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PSURs	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason+hochdosiertes Cytarabin+Cisplatin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
SOX11	Sex-Determining Region Y-Box 11
Stk.	Stück
t(11;14)(q13;q32)	Chromosomale Translokation zwischen dem <i>IgH</i> -Gen auf Chromosom 14 und dem <i>CCND1</i> -Gen auf Chromosom 11
TLS	Tumorlyse-Syndrom
<i>TP53</i>	Tumorprotein p53

Abkürzung	Bedeutung
u.a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
V	Variable (variabel)
vgl.	Vergleiche
VR-CAP	Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
w&w	Watch-and-Wait (beobachtendes Abwarten)
z.B.	Zum Beispiel
z. H. e. Inj.L.	Zur Herstellung einer Injektionslösung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Acalabrutinib 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 (1).

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

- Eine Induktionstherapie bestehend aus
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Predniso(lo)n (R-CHOP) [Vgl. Anlage VI, XXVI. Rituximab beim MCL]
 - VR-CAP (Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison)
 - BR
- bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von
Erhaltungstherapie mit Rituximab
- bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit VR-CAP gefolgt von
Beobachtendes Abwarten

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 08.08.2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-144) (2). Für erwachsene Patient:innen mit unbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, wurde die in Abschnitt 3.1.1 beschriebene zVT benannt.

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-144. Acalabrutinib zur Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzelllymphom. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

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

B-Zell-Reifung

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

Pathogenese des MCL

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

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

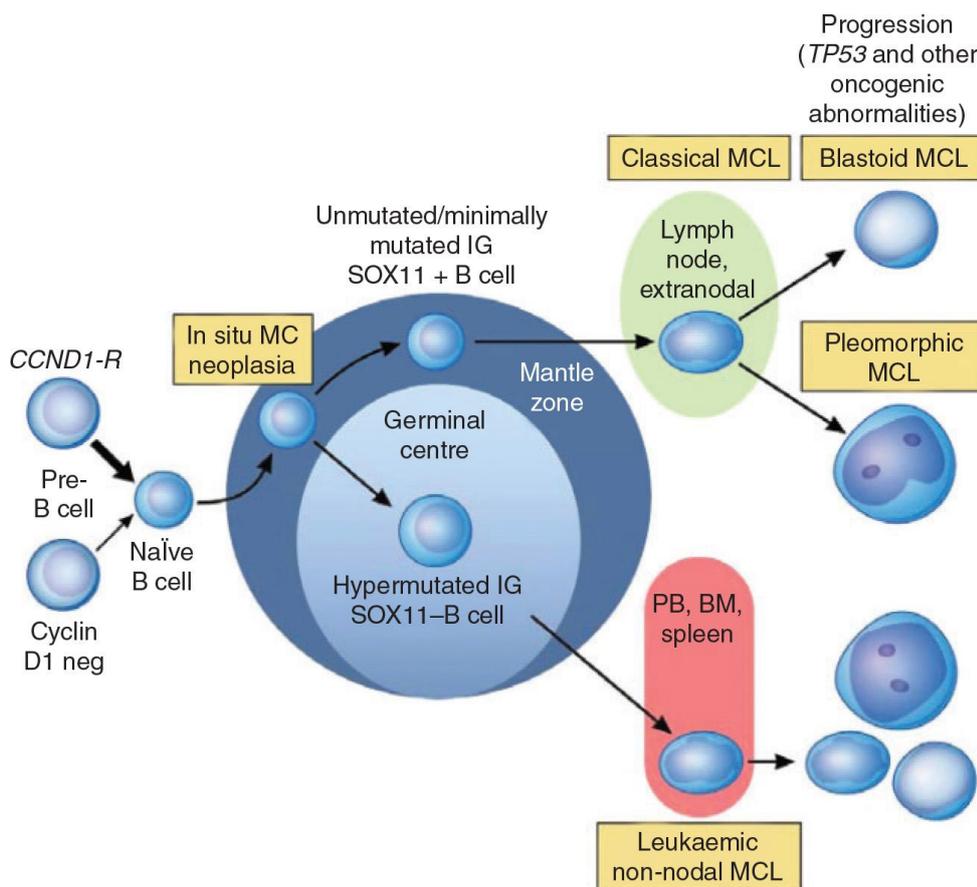


Abbildung 3-1: Entstehung des MCL durch Anhäufung von Mutationen bei der B-Zell-Reifung.

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2).

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

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

Symptomatik und klinisches Bild

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

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

Tabelle 3-1: Symptome des MCL

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

Diagnosestellung und Klassifikation

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

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

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

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

Stadium ^a	Ausbreitung
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
<p>a: Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen bzw. „B“ bei Vorliegen von nicht erklärbarem Fieber >38°C, nicht erklärbarem Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel) und nicht erklärbarem Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (18).</p>	

Prognose

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

Tabelle 3-3: Vereinfachter MIPI

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

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

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

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

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

Therapieempfehlungen für die Behandlung des MCL in der Erstlinie

Da das MCL biologisch und klinisch heterogen ist, müssen Therapieansätze individuell auf die Patient:innen abgestimmt werden (56). Das Ausbreitungsstadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose, der Verlauf (indolent/aggressiv), genetische Mutationen der malignen Zellen, Alter und Allgemeinzustand der Patient:innen und Komorbiditäten müssen bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden (18). Explizit für die Therapie des zuvor unbehandelten MCL ist Bortezomib zugelassen (57). Für die übergeordnete Erkrankung des NHL sind zudem die Zytostatika Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin und Vindesin sowie die Glukokortikoide Dexamethason, Prednison und Prednisolon zugelassen (58, 59). Im vorliegenden Modul 3A werden ausschließlich die Therapieoptionen dargestellt, deren Einsatz durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlen wird. Hierzu zählen neben zugelassenen Therapieoptionen auch solche, die off-label im klinischen Alltag verwendet werden (18, 60).

Bei einem geringen Anteil der Patient:innen liegt ein asymptomatisches, indolentes MCL vor (2, 6). Bei diesen Patient:innen kann zunächst ein beobachtendes Abwarten (Watch-and-Wait, w&w) erfolgen (2, 6, 18). Ebenfalls selten erfolgt die Diagnose des MCL in einem limitierten Stadium I-II (2, 6, 18). Bei Patient:innen, die in einem limitierten Stadium I-II mit geringer Tumorlast diagnostiziert werden, kann eine verkürzte Immunchemotherapie mit einer konsolidierenden Strahlentherapie oder eine alleinige Bestrahlung angewendet werden. Besteht dagegen eine hohe Tumorlast oder liegt ein fortgeschrittenes Stadium vor, ist eine systemische Therapie indiziert (2, 18). Hierbei richtet sich die Therapie nach dem Alter und Allgemeinzustand der Patient:innen (Abbildung 3-2). Für Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand und hoher Tumorlast stellt eine sequenzielle Therapie unter Hinzunahme einer ASCT die Standardtherapie in der Erstlinie dar. Für Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand, die weder für eine hochdosierte Chemoimmuntherapie (HDCT) gefolgt von einer ASCT, noch für eine normal dosierte Chemoimmuntherapie geeignet sind, sollte eine weniger intensive Therapie angewendet werden, wie z.B. BR in einer reduzierten Dosis oder eine Rituximab-Monotherapie (2, 18). Die therapeutischen Optionen für Patient:innen im AWG von Acalabrutinib+BR werden nachfolgend erläutert.

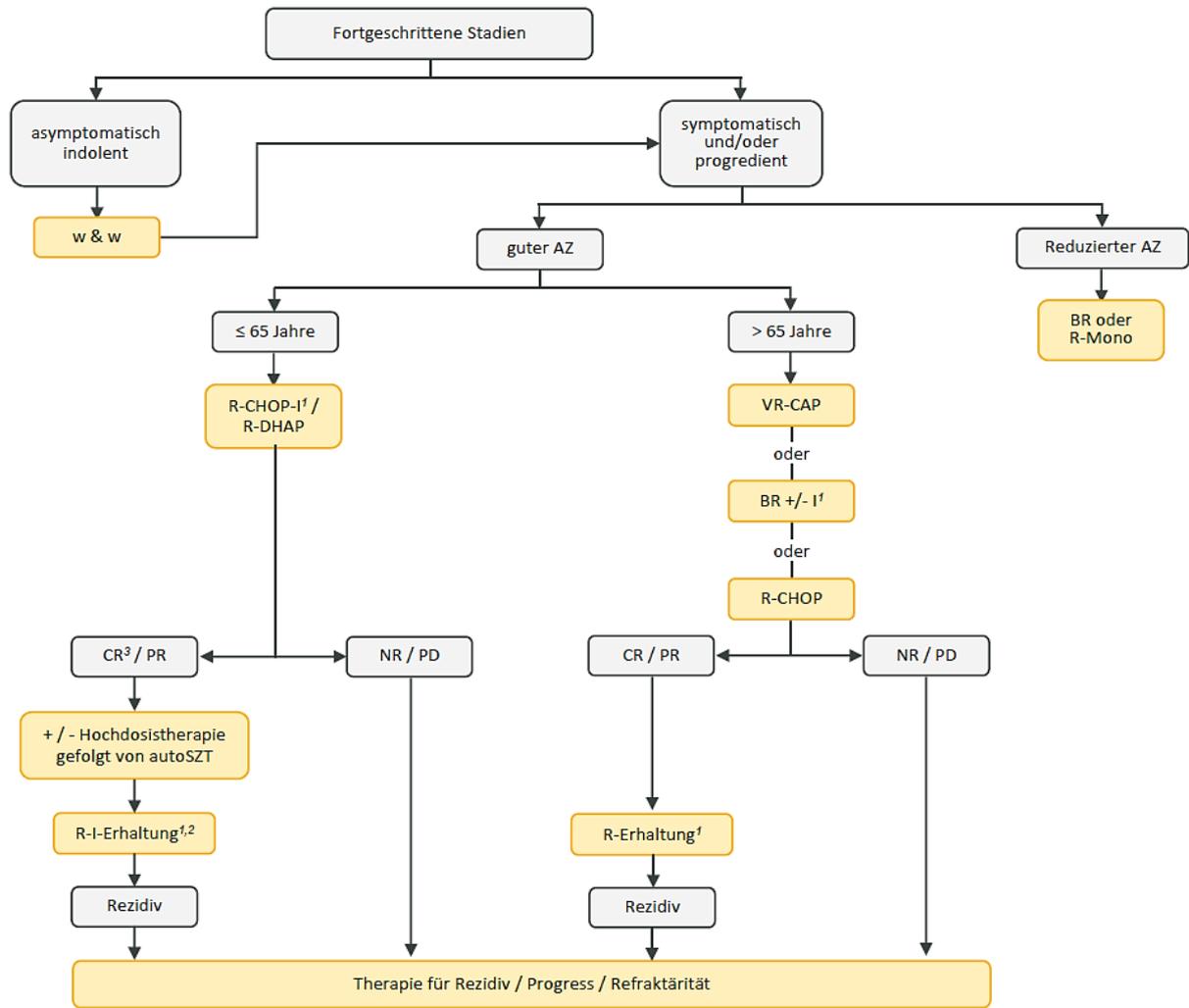


Abbildung 3-2: Therapieempfehlung gemäß DGHO-Leitlinie für die Erstlinientherapie

¹I – Ibrutinib, R (Rituximab)-Erhaltung off-label

²die Dauer der R-Erhaltung beträgt drei Jahre, von Ibrutinib zwei Jahre

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (18).

Therapieempfehlungen für Patient:innen, die nicht für eine ASCT geeignet sind

Für Patient:innen, die z.B. aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters, ihrer Begleiterkrankungen oder ihrer eingeschränkten Fitness nicht für die ASCT geeignet sind, werden gemäß der DGHO-Leitlinie die Kombinationstherapien BR, R-CHOP oder VR-CAP empfohlen (Abbildung 3-2) (6, 18, 57, 61-65). Bei Ansprechen auf die Induktionstherapie kann im Anschluss eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erfolgen, eine solche ist nach einer Induktionstherapie mit BR gemäß der DGHO-Leitlinie empfohlen (18). Diese führt nach R-CHOP oder BR zu einer Verlängerung der Remissionsdauer und der Gesamtüberlebenszeit (18, 66, 67). Zudem kann das BR-Regime, das bei komplettem oder partiellem Ansprechen auch eine Rituximab (R)-Erhaltungstherapie mit einschließt, um eine Ibrutinib-Dauertherapie (off-label) ergänzt werden (18). Die Hinzunahme von Ibrutinib führte in der Studie SHINE gegenüber BR inklusive Erhaltungstherapie mit Rituximab zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS), jedoch nicht zu einer Verbesserung des OS (68). Die o.g. Induktionstherapie mit BR sowie die Erhaltungstherapie mit Rituximab sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen. Die off-label Anwendung von Rituximab nach einer Therapie mit R-CHOP ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig (60). Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von BR bzw. Rituximab für relevante Patient:innen-gruppen den im AWG bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen (69).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Beim MCL handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung. Trotz etablierter Erstlinientherapien erleiden die Patient:innen häufig Rezidive (1). Eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung, geht mit einer Verschlechterung der Überlebensprognose einher und mit jeder Therapielinie sinkt die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben (7). Eine frühe Krankheitsprogression, definiert als Progress innerhalb von 24 Monaten, geht mit einer kürzeren Überlebenszeit einher, als es bei einer späten Krankheitsprogression der Fall ist (53-55). Zudem sind eventuelle Folgetherapien ggf. mit einer Hospitalisierung oder starken Nebenwirkungen verbunden (70-80). Insgesamt stellt dies zusammen mit der Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung und dem Wissen um die schlechte Prognose des rezidivierten oder fortgeschrittenen Stadiums eine große psychische Belastung für Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL dar (81, 82). Entsprechend ist die Verbesserung der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung und insbesondere die Maximierung der Dauer der ersten Remission bei gleichzeitig geringer Toxizität von entscheidender Bedeutung.

Eine Vielzahl der Neuerkrankungen tritt in älteren Personen bzw. Personen mit eingeschränktem Allgemeinzustand auf, die für eine HDCT gefolgt von einer ASCT aufgrund der großen körperlichen Belastung nicht mehr geeignet sind (83, 84). Ältere Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand sowie jüngere Patient:innen mit weniger gutem Allgemeinzustand erhalten in der Regel eine Immunchemotherapie. Hierzu zählen BR, R-CHOP und VR-CAP (85). Die größte Einschränkung dieser Therapieoptionen stellt jedoch ihre begrenzte Wirksamkeit dar. Obwohl die meisten Patient:innen auf die Behandlung ansprechen, schreitet die Erkrankung bei einem Drittel der Patient:innen innerhalb von wenigen Jahren fort (7, 86).

Das Therapieschema VR-CAP hat sich im Vergleich zu R-CHOP als wirksamer erwiesen. Jedoch ist diese Therapie deutlich häufiger mit schweren Nebenwirkungen und Komplikationen, wie z.B. Neutropenien, Thrombozytopenien und Leukopenien verbunden (87). Auch unter Therapie mit R-CHOP wurde ein erhöhtes Risiko für periphere Neuropathien, Myelosuppressionen und kardiale Toxizitäten sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beschrieben (63, 83). Aufgrund von Komorbiditäten kann ein Teil der älteren Patient:innen daher kein R-CHOP oder VR-CAP erhalten.

Für BR konnte in der Studie BRIGHT eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber R-CHOP bei besserer Verträglichkeit gezeigt werden (88, 89). Diese Ergebnisse konnten durch weitere Studien bestätigt werden (88, 90, 91). Im Einklang mit den Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigten Beobachtungsstudien aus Nordamerika und Europa, dass BR die häufigste Erstlinienbehandlung des MCL darstellt (67, 92-98). Eine zusätzliche Erhaltungstherapie mit Rituximab nach R-CHOP oder BR verlängert zudem die Remissionsdauer und die Gesamtüberlebenszeit (18, 66, 67, 99). Eine weitere Intensivierung des Therapieregimes BR stellt die Kombination mit dem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor (BTKi) Ibrutinib dar, die in der Leitlinie der DGHO unter Verweis auf den zulassungsüberschreitenden Einsatz genannt wird (18). Für diese Kombination konnte in der Studie SHINE eine Verlängerung des PFS gezeigt werden. Allerdings führte die Kombination auch zu einer erhöhten Anzahl an Nebenwirkungen wie Infektionen und Vorhofflimmern (68).

Zusammengefasst besteht für erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, trotz verfügbarer Immunchemotherapien weiterhin ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapieoptionen mit akzeptablem Sicherheitsprofil.

Deckung des therapeutischen Bedarfs mithilfe von Acalabrutinib

Mit Acalabrutinib in Kombination mit BR steht seit etwa 10 Jahren die erste neu zugelassene Therapie für erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, zur Verfügung (100).

In der pivotalen Phase III-Studie ECHO führte die Behandlung mit Acalabrutinib+BR zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 27% und einer klinisch relevanten Verlängerung des PFS im Median um fast 1,5 Jahre (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3). Im Vergleich zu Placebo+BR wurde die Dauer des Ansprechens im Median um 9,7 Monate verlängert. Ferner blieben Krankheitssymptome bei geringer Symptomlast kontrolliert und sowohl der globale Gesundheitszustand als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten. Die Daten zur Sicherheit spiegelten überwiegend das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib bzw. der eingesetzten Einzelsubstanzen wider. Im Versorgungsalltag ist das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib allgemein bekannt, da der Wirkstoff bereits seit Dezember 2020 in anderen Indikationen zugelassen ist (101). Das Auftreten und die Handhabung der entsprechenden UE sind Teil der klinischen Routine und können sicher behandelt werden (102, 103). Acalabrutinib weist als BTKi der zweiten Generation ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen (104, 105).

Darüber hinaus kommt es durch die orale Verabreichung von Acalabrutinib nicht zu zusätzlichen Einschränkungen im Alltag der Patient:innen, die eine weitere Belastung darstellen würden. Insgesamt bietet Acalabrutinib in Kombination mit BR als intensiviertes Behandlungsregime ein therapeutisch sehr vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil und adressiert als zielgerichtete und hochwirksame Therapie den ungedeckten therapeutischen Bedarf im Kollektiv an Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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

Inzidenz

Gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 wird das MCL mit dem Code C83.1 klassifiziert. Repräsentative epidemiologische Daten für Deutschland sind allerdings nur für die Gesamtheit der NHL verfügbar. Der Bericht „Krebs in Deutschland“ wird gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), dem Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben. Er wird als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung angesehen. Darin werden die offiziellen Angaben zur altersstandardisierten Inzidenz der NHL unter den ICD-10-Codes C82-C88 zusammengefasst. Im aktuellen Bericht mit Daten aus den Jahren 2019/2020 werden zudem Angaben zum prozentualen Anteil der Patient:innen mit MCL an der Gesamtheit der NHL-Fälle gemacht (9). Aktuellere Daten zu der Gesamtheit der NHL sind des Weiteren im Rahmen einer Erfassung des RKIs für das Jahr 2022 verfügbar (106). Das ZfKD wertet jährlich die bundesweiten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland aus und stellt eine zuverlässige Quelle dar.

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

Im Jahr 2022 erkrankten 9.826 Männer und 8.106 Frauen an einem NHL (106). Unter Annahme eines konstanten Anteils der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL ergibt sich für das Jahr 2022 eine Gesamtzahl der MCL-Neuerkrankungen von 1.012 Patient:innen. Diese setzt sich aus 688 neu erkrankten Männern und 324 neu erkrankten Frauen zusammen (siehe Tabelle 3-4). Diese Annahmen sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Anteilswerte der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL aus Einzeljahren stammen und Schwankungen unterliegen können.

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

	Neuerkrankungen NHL	Anteil MCL ^a	Neuerkrankungen MCL
2019			
Männer	10.500	7%	735
Frauen	8.490	4%	340
Gesamt	18.990	-	1.075
2020			
Männer	10.090	7%	706
Frauen	8.230	4%	329
Gesamt	18.320	-	1.036
2022			
Männer	9.826 ^b	7%	688
Frauen	8.106 ^b	4%	324
Gesamt	17.932	-	1.012
<p>a: Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland“ gibt den Anteil der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL mit 7% für Männer und 4% für Frauen an. Für die Berechnung der MCL-Neuerkrankungen im Jahr 2022 wird ein konstanter Anteil der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL angenommen.</p> <p>b: Nachträgliche Erfassung seitens des RKI.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (9, 106, 107).</p>			

Prävalenz

Laut RKI liegt die 5-Jahres-Prävalenz für die Gesamtheit der NHL im Jahr 2022 bei 35.400 Männern und 30.000 Frauen (106). Bezogen auf die Prävalenz ist in den Berichten „Krebs in Deutschland“ jedoch kein Anteil der MCL-Erkrankungen an der Gesamtheit der NHL ausgewiesen. Wie bereits in früheren Verfahren seitens des IQWiG angemerkt, ist die analoge Verwendung der zuvor dargestellten Anteile der Inzidenz (7% für Männer und 4% für Frauen in 2019/2020) für die Prävalenz nicht plausibel. Das MCL ist mit einer im Vergleich zu anderen NHL ungünstigeren Prognose verbunden. Daher ist für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen als für die Prävalenz (108). Eine analoge Verwendung der Anteile der Inzidenz stellt folglich eine Überschätzung der Prävalenz dar.

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

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

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

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

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (9, 106, 107).

Zur Ermittlung der Untergrenze wird auf aktuelle Angaben zur MCL-Prävalenzrate je 100.000 Einwohner zurückgegriffen, analog zu einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zu MCL (108). Im genannten Verfahren wurden drei Datenquellen zur Ermittlung der Prävalenzrate verwendet: Angaben des RKI, Angaben aus dem Orphanet-Report, sowie Angaben aus einer Krankenkassendatenanalyse. Die Ermittlung anhand der Angaben des RKI unterliegt u.a. der bereits o.g. Limitation und ist bereits im Rahmen der Ermittlung der Obergrenze berücksichtigt. Details zur Krankenkassendatenanalyse wurden im genannten Verfahren nicht veröffentlicht, sodass auch diese Angaben mit Unsicherheiten verbunden sind; zudem sind die Daten zwischenzeitlich möglicherweise als veraltet anzusehen.

Für den Report des Orphanets ist hingegen eine aktuelle Version aus Oktober 2024 verfügbar. Der Report basiert auf einer systematischen Recherche in folgenden Quellen (109):

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

Für MCL wird im Orphanet-Report eine Prävalenzrate von 3,5 je 100.000 Einwohner:innen berichtet, basierend auf europäischen Datenquellen (109). Die sich daraus ergebende Anzahl an prävalenten Patient:innen relativ zur deutschen Gesamtbevölkerung ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

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

	Prävalenz
Gesamtbevölkerung in Deutschland, Stichtag: 31.12.2022	83.118.501
MCL-Prävalenzrate je 100,000 Einwohner	3,5
Anzahl MCL-Patient:innen in der Gesamtbevölkerung	2.909
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (107, 109, 110)	

Die ermittelten Angaben zur Prävalenz sind mit Unsicherheiten behaftet. Die Autor:innen des Orphanet-Reports machen keine Angaben zum Veröffentlichungszeitpunkt sowie weiterer Details der eingeschlossenen Studien, und es wurden keine Angaben zur Validität gemacht (109). Die Angaben des Reports basieren auf europäischen Daten. Da die NHL-Erkrankungsraten in Europa insgesamt auf einem vergleichbaren Niveau sind, ist davon auszugehen, dass die Werte auch für den deutschen Versorgungskontext herangezogen werden können (111). Insgesamt liegt durch die zugrundeliegende systematische Recherche eine aktuelle und belastbare Quelle zur Ableitung der Prävalenz vor (109).

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

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

Prävalenz	Untergrenze	Obergrenze	Mittelwert
Prävalenz des MCL	2.909	3.678	3.294
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (107).			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Acalabrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	473 ^a (295-651)	421 ^a (263-579)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenanzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Herleitung der Zielpopulation

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patient:innen, mit bisher unbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, keine veröffentlichten Daten vor. Zudem steht Literatur zur Epidemiologie des MCL im Allgemeinen sowie für Deutschland im Speziellen nur in unzureichendem Umfang zur Verfügung, da es sich bei dem MCL um eine seltene Erkrankung handelt. Nachfolgend wird die Zielpopulation anhand der in Abbildung 3-3 dargestellten Schritte hergeleitet. Datenquellen werden bei jedem Schritt separat genannt.

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

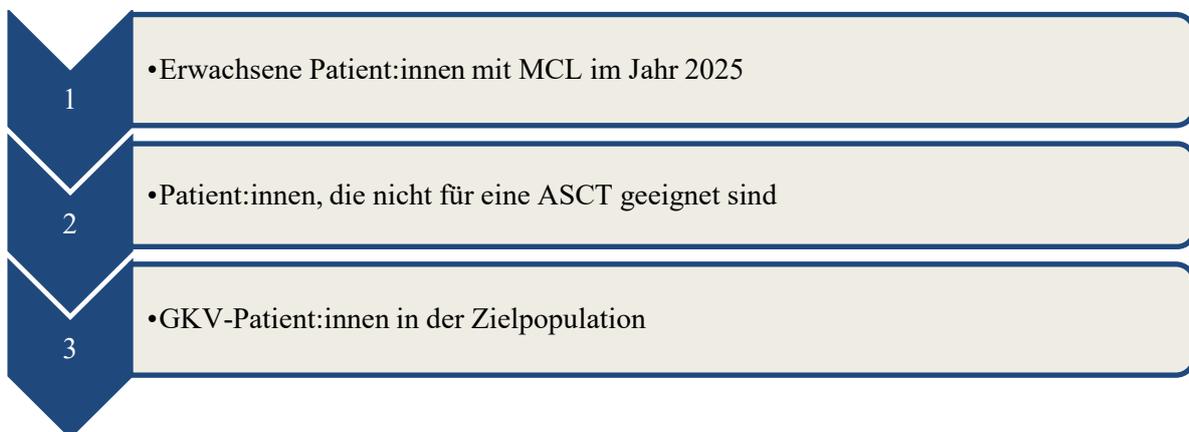


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Acalabrutinib im vorliegenden AWG

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Für die Berechnung der Zielpopulation zum vorliegenden AWG dient die in Tabelle 3-10 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2025 als Ausgangswert. Hieraus ergeben sich für das Jahr 2025 **968** inzidente Patient:innen mit MCL in Deutschland (siehe Tabelle 3-9) (9, 106, 107, 112).

Diese Annahmen sind mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen erfolgt die Berechnung unter Verwendung der inzidenten NHL-Fälle gemäß den Berichten „Krebs in Deutschland“ sowie eines inzidenten Anteils des MCL von 7% für Männer und 4% für Frauen (9). Die Anteilswerte der MCL-Neuerkrankungen an der Gesamtheit der NHL stammen aus Einzeljahren und können Schwankungen unterliegen. Zum anderen nimmt die prognostizierte Inzidenz eine gleichbleibende Inzidenzrate sowie einen konstanten prozentualen Anteil für beide Geschlechter in den Folgejahren an. Insgesamt können die Angaben geringfügig unter- oder überschätzt sein.

2. Schritt (Patient:innen, die nicht für eine ASCT geeignet sind)

Die Ermittlung des Anteils an Patient:innen, die für bzw. nicht für eine ASCT in Frage kommen, ist mit Schwierigkeiten und Unsicherheiten behaftet. In der klinischen Praxis wird eine potenzielle Eignung anhand mehrerer Faktoren festgestellt, die unter anderem das biologische Alter, den Allgemeinzustand, Vorbehandlungen, Komorbiditäten und den Patient:innenwunsch umfassen. Die Annahmen zur Eignung basierend auf einzelnen Faktoren, bspw. nur anhand des kalendarischen Alters, sind nur bedingt dazu geeignet, die tatsächlichen Anteilswerte korrekt abzubilden. Ferner bilden typische Datenquellen zur Therapielandschaft, bspw. zu Angaben zu Anteilen an Patient:innen, die eine ASCT tatsächlich erhalten haben, nicht die Eignung ab, sondern die letztliche Therapieentscheidung.

Zur Abbildung der Unsicherheit wird daher eine Spanne anhand von Literaturangaben, Daten des Tumorregister Münchens sowie des Statistischen Bundesamts gebildet.

Als Untergrenze wird eine aktuelle Veröffentlichung von Sineshaw et al. aus dem Jahr 2024 herangezogen, die anhand einer orientierenden Literaturrecherche nach aktuellen Publikationen (<5 Jahre) zur Therapielandschaft des MCL in westlichen Ländern als einzige Studie identifiziert wurde, in der explizite Angaben zur ASCT-Eignung gemacht werden. Sineshaw et al. untersuchten anhand der auf hämato-onkologisch Patient:innendaten fokussierten COTA RWE-Datenbank die Charakteristika, Behandlungsmuster und klinische Outcomes in 499 Patient:innen mit MCL aus den Vereinigten Staaten (113). Insgesamt wurde für 347 von 499 Patient:innen (69,5%) eine Eignung für eine ASCT festgestellt (Seite 1). Entsprechend waren 30,5% nicht für eine ASCT geeignet.

Als Obergrenze werden Verteilungsangaben zum kalendarischen Alter herangezogen. Gemäß einschlägigen Leitlinien kommen Patient:innen ≤ 65 Jahre mit gutem Allgemeinzustand für eine ASCT in Frage (2, 18, 56).

- Basierend auf Daten des Tumorregisters München (Seite 11) zur Inzidenz des MCL für die Jahre 2007-2020 waren 67,4% aller Männer sowie 66,7% aller Frauen bei Diagnose ≥ 65 Jahre alt (114). Basierend auf der Geschlechtsverteilung gemäß Tabelle 3-5 (67% männliche Patienten, 33% weibliche Patientinnen) ergibt sich ein gewichteter Anteil von 67,2% an Patient:innen ≥ 65 Jahren.
- Auf Grundlage der tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatient:innen in Deutschland für das zuletzt verfügbare Jahr 2021 (Seite 18) waren 58,9% aller für Männer sowie 62,9% aller für Frauen dokumentierten stationären Behandlungen in Altersgruppen ≥ 65 Jahren (115). Basierend auf der Geschlechtsverteilung gemäß Tabelle 3-5 (67% männliche Patienten, 33% weibliche Patientinnen) ergibt sich ein gewichteter Anteil von 60,2% an Patient:innen ≥ 65 Jahren.

Basierend auf diesen Angaben ergibt sich eine Spanne von 30,5%-67,2% bzw. **295-651** Patient:innen und Patienten, die nicht für eine ASCT geeignet sind ($968 \times 0,305 = 295$ bzw. $968 \times 0,672 = 651$).

Diese Anteilswerte sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Hinsichtlich der Publikation von Sineshaw et al. zur Ermittlung der Untergrenze ist nicht bekannt, nach welchen Kriterien die ASCT-Eignung im Detail festgestellt wurde. Im amerikanischen Therapiekontext gelten jedoch grundsätzlich vergleichbare Empfehlungen hinsichtlich einer möglichen Behandlung mit einer ASCT, wobei unter anderem das biologische Alter und der Allgemeinzustand einbezogen wird (56). Ferner ist unklar, inwieweit die Daten auf die europäische bzw. deutsche Versorgungssituation übertragbar sind. Basierend auf den Einschlusskriterien der Studie (mindestens 18 Jahre alt, gesicherte MCL-Diagnose im Stadium I-IV, Start einer Erstlinienbehandlung), der Charakteristika der Studienpopulation (94,8% ≥ 50 Jahre alt, 71,5% männlich, 74,9% weiß) sowie der im Wesentlichen vergleichbaren Versorgungssituation in den USA ist von einer in den Grundzügen auch für den deutschen Versorgungskontext repräsentativen Studienpopulation auszugehen. Abschließend wurden im Rahmen der orientierenden Recherche zwar auch Publikationen identifiziert, aus denen Anteilswerte zur Therapieentscheidung für eine ASCT in europäischen Ländern ersichtlich sind (für Deutschland spezifisch konnte keine Publikation identifiziert werden) (116, 117). Diese Publikationen sind jedoch nicht dazu geeignet, die Anteile für eine ASCT-Eignung abzubilden. Da sie nur Angaben zu den letztlichen Therapieentscheidungen enthalten, würde der Anteil an Patient:innen, die nicht für eine ASCT geeignet sein könnten, überschätzt.

Hinsichtlich der Obergrenze gilt zu beachten, dass grundsätzlich auch Patient:innen ≥ 65 Jahre für eine ASCT geeignet sein bzw. Patient:innen < 65 Jahre nicht für eine ASCT geeignet sein können, da diese Option u.a. vom individuellen Allgemeinzustand und Patient:innenwunsch abhängt. Aufgrund genereller Trends in der demographischen Entwicklung und Lebensstilfaktoren ist davon auszugehen, dass es einen tendenziell zunehmenden Anteil an ≥ 65 -Jährigen gibt, die grundsätzlich für eine ASCT geeignet sind, und einen zunehmend sinkenden Anteil an < 65 -Jährigen, die nicht für eine ASCT geeignet sind. Eine Verwendung eines Grenzwerts von ≥ 65 Jahren stellt daher eine Überschätzung des Anteils an Patient:innen dar, die nicht für eine ASCT geeignet sind.

Da die Obergrenze eine Überschätzung darstellt, ist insgesamt tendenziell davon auszugehen, dass der Anteil an Patient:innen, die nicht für eine ASCT geeignet sind, überschätzt ist.

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

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2024 mit 74.412.613 Versicherten angegeben (Seite 62) (118). Gemäß dem Statistischen Bundesamt (Destatis) betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland für das Jahr 2024 83.555.478 Einwohner:innen (Seite 1) (119). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 89,06% errechnen.

Die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation beläuft sich somit auf **263-579** Patient:innen ($295 \times 0,8906 = 263$ bzw. $651 \times 0,8906 = 579$; siehe Tabelle 3-9). Die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **421** Patient:innen.

Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Rechenschritt	Population	Anteil in % ^a	Anzahl ^a	Quelle
1	Erwachsene Patient:innen mit MCL im Jahr 2025	-	968	Eigene Berechnung; basierend auf RKI-Krebsregisterbänden für die Jahre 2017/2018 S. 137 (112) sowie 2019/2020 S. 126 (9) sowie Erfassung des RKI für das Jahr 2022, S. 1 (106) Fortschreibung der Inzidenz aus Modulabschnitt 3.2.3 (107)
2	Patient:innen, die nicht für eine ASCT in Frage kommen	30,5%-67,2%	473 ^b (295-651)	Sineshaw et al. 2024, S. 1 (113) Tumorregister München 2021, S. 11 (114) Destatis 2022, S. 18 (115)
3	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	89,06	421 ^b (263-579)	BMG 2024, S. 62 (118) Destatis 2025, S. 1 (119)
<p>a: Gerundete Zahlenwerte. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (107).</p>				

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

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

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

Es sind keine Faktoren in der Entstehung der Erkrankung erkennbar, die eine signifikante Veränderung der Prävalenz und Inzidenz erklären könnten. AstraZeneca geht daher davon aus, dass die im vorliegenden Dossier dargestellte Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre weitgehend stabil bleiben wird. Diese Einschätzung wird durch eine Prognose mittels linearer Regression auf Basis der RKI-Krebsregisterbände der Jahre 2017-2020 und der Erfassung des RKI für das Jahr 2022 bestätigt (9, 106, 112). Basierend auf den verfügbaren Daten des RKI zu der Gesamtheit der NHL für die einzelnen Jahre, sowie eines Anteils des MCL von 7% für Männer und 4% für Frauen gemäß dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ (9), wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung des MCL in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt (siehe Tabelle 3-10). Anhand der Prognose zeigt sich bis 2030 eine weitestgehend stabile Anzahl inzidenter Patient:innen mit MCL.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz des MCL in den Jahren 2025 bis 2030

	Jahr	Inzidenz des MCL^a
Berechnung anhand historischer RKI-Daten für NHL	2017	1.095
	2018	1.045
	2019	1.075
	2020	1.036
	2021	k.A. ^b
	2022	1.012
Prognose^a	2025	968
	2026	954
	2027	939
	2028	925
	2029	910
	2030	895

a: Zur Berechnung der linearen Regression wurden die Werte zur Gesamtheit der NHL aus den Jahren 2017 bis 2020 der RKI-Krebsregisterbände sowie die Erfassung des RKI für das Jahr 2022 herangezogen. Für die Berechnung des Anteils der MCL Erkrankungen an der Gesamtheit der NHL wird näherungsweise ein Anteil von 7% für Männer und 4% für Frauen herangezogen (9). Da die vorliegenden, historischen Angaben des RKI anhand ganzer Zahlenwerte dargestellt werden, wird auch im Folgenden mit ganzen Zahlenwerten weitergerechnet.

b: Für das Jahr 2021 liegen keine Daten vor.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (9, 106, 107, 112)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Acalabrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	beträchtlich	473 ^a (263-579)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (107).			

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

Der in Modul 4A, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation, die der hier dargestellten Zielpopulation entspricht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med.* 2022;12(3).
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
3. Fichtner M, Dreyling M, Binder M, Trepel M. The role of B cell antigen receptors in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):164.
4. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3416-23.
5. Silkenstedt E, Dreyling M. Mantle cell lymphoma-Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Hematol Oncol.* 2023;41 Suppl 1:36-42.
6. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024;204(1):108-26.
7. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 2019;9(6):50.
8. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1449-58.
9. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
10. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443-59.
11. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
12. Dong Y, Pi X, Bartels-Burgahn F, Saltukoglu D, Liang Z, Yang J, et al. Structural principles of B cell antigen receptor assembly. *Nature.* 2022;612(7938):156-61.
13. Carlberg C, Velleuer E, Molnár F. Cells and Tissues of the Immune System. In: Carlberg C, Velleuer E, Molnár F, editors. *Molecular Medicine: How Science Works.* Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 211-27.
14. Bassing CH, Swat W, Alt FW. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J recombination. *Cell.* 2002;109 Suppl:S45-55.
15. Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal Centers. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:413-42.

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

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

49. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.
50. Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A, Salaverria I, Martin-Garcia D, Jares P, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18250-5.
51. Halldorsdottir AM, Lundin A, Murray F, Mansouri L, Knuutila S, Sundstrom C, et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(12):1904-8.
52. Greiner TC, Dasgupta C, Ho VV, Weisenburger DD, Smith LM, Lynch JC, et al. Mutation and genomic deletion status of ataxia telangiectasia mutated (ATM) and p53 confer specific gene expression profiles in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2352-7.
53. Eskelund CW, Dimopoulos K, Kolstad A, Glimelius I, Raty R, Gjerdrum LMR, et al. Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3. *HemaSphere*. 2021;5(1):e510.
54. Sarkozy C., Chartier L., Ribrag V., Gressin R., Geisler C., Kluin-Nelemans H., et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical End Point of Poor Survival in Mantle Cell Lymphoma from 1280 Patients on Clinical Trials. *Blood*. 2023;142 (Supplement 1):299.
55. Freitas J, Pereira D, Moreira C, Chacim S, Domingues N, Espírito Santo A, et al. PB2077: POD12 and POD24 – A new surrogate marker in mantle cell lymphoma treatment? . *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):1948-9.
56. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas (Version 2.2025). 2025.
57. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib) [Stand: November 2021]. 2021.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2024-B-L44 Acalabrutinib. 2024.
59. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom - Zulassungstatus der Medikamente. 2021.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [Stand: 07.05.2025]. 2025.
61. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin Hexal® 2 mg/ml Infusionslösung (Doxorubicin) [Stand: Juni 2023]. 2023.
62. GALENpharma GmbH. Fachinformation Prednison 5/10/20/50mg GALEN® Tabletten (Prednison) [Stand: März 2021]. 2021.
63. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: April 2024]. 2024.
64. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Cellcristin® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat) [Stand: September 2024]. 2024.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom. 2016.
66. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;38(3):248-56.
67. Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol*. 2022;41(3):541-54.
68. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2482-94.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-144. Acalabrutinib zur Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzelllymphom. 2024.
70. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) [Stand: Februar 2025]. 2025.
71. Ito D, Chaoling F, Christine F, Chong K, James W, Josh E, et al. Health resource utilization and costs of care for adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United States: a retrospective claims analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2023;23(7):773-87.
72. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.
73. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
74. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-42.
75. Allouchery M, Tomowiak C, Lombard T, Perault-Pochat MC, Salvo F. Safety Profile of Ibrutinib: An Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:769315.
76. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(11):1256-69.
77. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
78. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161-8.
79. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln (Lenalidomid) [Stand: März 2024]. 2024.
80. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Venetoclax) [Stand: September 2024]. 2024.

81. Walburg V, Rueter M, Lamy S, Compaci G, Lapeyre-Mestre M, Laurent G, et al. Fear of cancer recurrence in Non- and Hodgkin lymphoma survivors during their first three years of survivorship among French patients. *Psychology, health & medicine*. 2019;24(7):781-7.
82. Luigjes-Huizer YL, Tauber NM, Humphris G, Kasparian NA, Lam WWT, Lebel S, et al. What is the prevalence of fear of cancer recurrence in cancer survivors and patients? A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Psycho-Oncology*. 2022;31(6):879-92.
83. Alnassfan T, Cox-Pridmore MJ, Taktak A, Till KJ. Mantle cell lymphoma treatment options for elderly/unfit patients: A systematic review. *EJHaem*. 2022;3(1):276-90.
84. Ruan J. Approach to the Initial Treatment of Older Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(5):871-85.
85. Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? *Exp Hematol Oncol*. 2019;8:2.
86. Monga N, Tam C, Garside J, Davids MS, Ward K, Quigley J, et al. Clinical efficacy and safety of first-line treatments in patients with mantle cell lymphoma: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;158:103212.
87. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoiloova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(10):944-53.
88. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91.
89. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
90. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, Gruenhagen Uv, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):7501-.
91. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
92. Goyal RK, Jain P, Nagar SP, Le H, Kabadi SM, Davis K, et al. Real-world evidence on survival, adverse events, and health care burden in Medicare patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(6):1325-34.
93. Anglin P, Elia-Pacitti J, Eberg M, Muratov S, Kukaswadia A, Sharma A, et al. Estimating the Associated Burden of Illness and Healthcare Utilization of Newly Diagnosed Patients Aged ≥ 65 with Mantle Cell Lymphoma (MCL) in Ontario, Canada. *Curr Oncol*. 2023;30(6):5529-45.
94. Luan D, Easwar N, Chen Z, Link BK, Wang Y, Maurer MJ, et al. Improvements in Overall Survival in Older Patients with Mantle Cell Lymphoma Are Driven By Improvements across Multiple Lines of Therapy. *Blood*. 2023;142 (Supplement 1):1664.
95. Pahnke S, Abalo K, Ekberg S. Clinical characteristics and outcomes of MCL patients aged 80 years and older. Abstract: P1129. European Haematology Association (EHA). 2024.

96. Duminuco A, Romano A, Ferrarini I, Santuccio G, Chiarenza A, Figuera A, et al. Monocyte-to-platelets ratio (MPR) at diagnosis is associated with inferior progression-free survival in patients with mantle cell lymphoma: a multi-center real-life survey. *Ann Hematol.* 2024;103(8):3043-52.
97. Ekberg S, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, Jerkeman M, Weibull CE, Glimelius I. Late effects in patients with mantle cell lymphoma treated with or without autologous stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2023;7(5):866-74.
98. Jerkeman M, Ekberg S, Glimelius I, Albertsson-Lindblad A, Entrop JP, Ellin F, et al. Nationwide Assessment of Patient Trajectories in Mantle Cell Lymphoma: The Swedish MCLcomplete Project. *HemaSphere.* 2023;7(8):e928.
99. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom nach Erstlinientherapie mit Rituximab / Bendamustin Rituximab Erhaltungstherapie. 2024.
100. European Medicines Agency (EMA). VELCADE. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2024.
101. Lauer Fischer GmbH. Basis-Info. Historie. Calquence 100 mg Hartkapseln. 2025. Aufgerufen am: 09.04.2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
102. Acerta Pharma B.V., AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 18.07.2024) - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (ECHO). 2024.
103. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
104. Cai L, Roos J, Miranda PAP, Liljas B, Rule S, Wang M. Matching-adjusted indirect comparison of Acalabrutinib versus Ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Medical Economics.* 2024;27(1):1552-7.
105. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, Song J, Signorovitch J, Zhao J, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Ther.* 2019;41(11):2357-79 e1.
106. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Non-Hodgkin-Lymphome [Stand: 30.12.2024]. 2024. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome_node.html.
107. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Acalabrutinib. 2025.
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 386. Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.
109. Orpha.net. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). 2024.
110. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022. Bevölkerungsstand zum 31.12.2022 [Stand: 16.08.2024]. 2024. Aufgerufen am: 20.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1343596>.

111. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
112. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland für 2017/2018.* 2021.
113. Sineshaw HM, Bai C, De Nigris E, Prescott J, Ogbu UC, Zettler CM, et al. Real-World Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Mantle Cell Lymphoma By LOT. *Blood.* 2024;144 (Supplement 1):6279.
114. Tumorregister München. ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom. Inzidenz und Mortalität. 2021.
115. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Gesundheit. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten.* 2022.
116. Harmanen M, Hujo M, Sund R, Sorigue M, Khan M, Prusila R, et al. Survival of patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era: Retrospective binational analysis between 2000 and 2020. *Br J Haematol.* 2023;201(1):64-74.
117. Minson A, Hamad N, Di Ciaccio P, Talaulikar D, Ku M, Ratnasingam S, et al. Death from mantle cell lymphoma limits sequential therapy, particularly after first relapse: Patterns of care and outcomes in a series from Australia and the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2024;204(2):548-54.
118. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2024.* 2024.
119. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [Stand: 27.02.2025].* 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	Kontinuierlich 2x täglich	365	1	365
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 2	6	2	12
Rituximab (Ituxredi)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Rituximab-Erhaltung ^a (Ituxredi)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus: jeden 2. Zyklus von Zyklus 8-30:</u> Tag 1	3,0	1	3,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BR gefolgt von Rituximab					
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1 und 2	6	2	12
Rituximab (Ituxredi)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Rituximab-Erhaltung ^b (Ituxredi)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus: jeden 2. Zyklus von Zyklus 8-30:</u> Tag 1	3,0	1	3,0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
R-CHOP gefolgt von Rituximab					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 0 oder 1	6	1	6
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Vincristin (Cellcristin®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1	6	1	6
Prednison (Prednison Galen®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6:</u> Tag 1-5	6	5	30
Rituximab-Erhaltung ^b (Ituxredi)		In Zyklen: 28 Tage/Zyklus <u>Zyklus 8-30:</u> Tag 1 jedes 2. Zyklus	4,3	1	4,3
VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 0 oder 1	6-8	1	6-8
Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1	6-8	1	6-8

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1	6-8	1	6-8
Bortezomib (Bortezomib medac)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1, 4, (8 und 11) ^c	6-8	2-4	12-32
Prednison (Prednison Galen®)		In Zyklen: 21 Tage/Zyklus <u>Zyklus 1-6 bzw. 8:</u> Tag 1-5	6-8	5	30-40
Beobachtendes Abwarten		Nicht quantifizierbar			
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Patient:innen, die nach Zyklus 6 ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab. b: Patient:innen, die ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab. c: Bortezomib kann zusätzlich an den Tagen 8 und 11 verabreicht werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels sind der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die Angaben zum Behandlungsmodus der Wirkstoffe der Kombinationstherapien des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT sind den entsprechenden Fachinformationen, der Leitlinie der DGHO sowie Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (1) entnommen. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die kontinuierlich und länger als ein Jahr gegeben werden kann, können sich die Jahrestherapiekosten zwischen den Jahren unterscheiden. Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)

Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgt kontinuierlich. Acalabrutinib wird zweimal täglich ca. alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von 100 mg oral verabreicht. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (2).

Die Kombinationspartner Bendamustin und Rituximab werden beginnend an Tag 1 im Zyklus 1 für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage verabreicht. Bendamustin wird mit einer Dosierung von 90 mg/m² intravenös (i.v.) an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus und Rituximab mit einer Dosierung von 375 mg/m² i.v. an Tag 1 von jedem Zyklus verabreicht (2).

Ab Zyklus 8 erhalten Patient:innen, die auf die Therapie ansprechen (partielleres Ansprechen (Partial Response, PR) oder vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)) zusätzlich zu Acalabrutinib eine Erhaltungstherapie mit Rituximab. Rituximab wird als Erhaltungstherapie mit einer Dosierung von 375 mg/m² i.v. an Tag 1 jedes zweiten Behandlungszyklus, für maximal zwölf weitere Dosen verabreicht (2).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

BR gefolgt von Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab erfolgt über sechs Zyklen à 28 Tage. Bendamustin wird mit einer Dosierung von 90 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus und Rituximab mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 i.v. an Tag 1 von jedem Zyklus verabreicht (3).

Bei Erreichen einer CR oder PR wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab eingeleitet. Hierbei wird Rituximab mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 i.v. alle zwei Monate für eine Dauer von zwei Jahren (4).

R-CHOP gefolgt von Rituximab

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

Bei Erreichen eines CR oder PR wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab eingeleitet. Hierbei wird Rituximab mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 i.v. alle zwei Monate für eine Dauer von zwei Jahren (4, 5).

VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	365	2x 100 mg	73.000 mg
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		12	90 mg/m ²	2.100 mg ^a
Rituximab (Ituxredi)		6	375 mg/m ²	4.800 mg ^a
Rituximab-Erhaltung ^b (Ituxredi)		3,0	375 mg/m ²	2.414 mg ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BR gefolgt von Rituximab				
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	12	90 mg/m ²	2.100 mg ^a
Rituximab (Ituxredi)		6	375 mg/m ²	4.800 mg ^a
Rituximab-Erhaltung (Ituxredi) ^c		3,0	375 mg/m ²	2.414 mg ^a
R-CHOP gefolgt von Rituximab				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	6	375 mg/m ²	4.800 mg ^a
Cyclophosphamid (Endoxan)		6	750 mg/m ²	9.000 mg ^a
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal [®])		6	50 mg/m ²	600 mg ^a
Vincristin (Cellcrstin [®])		6	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	12 mg ^a
Prednison (Prednison Galen [®])		30	100 mg	3.000 mg
Rituximab-Erhaltung (Ituxredi) ^c		4,3	375 mg/m ²	3.414 mg ^a
VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	6-8	375 mg/m ²	4.800-6.400 mg ^a
Cyclophosphamid (Endoxan)		6-8	750 mg/m ²	9.000-12.000 mg ^a
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal [®])		6-8	50 mg/m ²	600-800 mg ^a
Bortezomib (Bortezomib medac)		12-32	1,3 mg/m ²	30-80 mg ^a
Prednison (Prednison Galen [®])		30-40	100 mg	3.000-4.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauchs nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche werden die Angaben des Mikrozensus 2018 herangezogen, nach dem die durchschnittliche Körpergröße bei 1,725 m und das durchschnittliche Körpergewicht bei 77,70 kg lag (6). Die Berechnung erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al. 1916 (7).</p> <p>b Patient:innen, die nach Zyklus 6 ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.</p> <p>c: Patient:innen, die ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Die Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen der in Tabelle 3-13 genannten Arzneimittel (2, 8-18), der Leitlinie der DGHO (3, 4) sowie ergänzenden Publikationen (19). Für den Jahresverbrauch pro Patient:in wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (20).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Filmtabletten 60 Stk. PZN 18063573 6.181,12 €	6.179,35 [1,77 ^a]
Bendamustin	Bendamustin Baxter (Baxter) 100mg Plv.Inf.-L.-K. 5 Stk. PZN 16233634 1620,96 €	1.415,12 [1,77 ^a ; 204,07 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Bendamustin Baxter (Baxter) 100 mg Plv.Inf.-L.-K 1 Stk. PZN 16739397 331,03 €	288,80 [1,77 ^a ; 40,46 ^b]
	Bendamustin Baxter (Baxter) 25mg Plv.Inf.-L.-K. 5 Stk. PZN 16233628 414,43 €	361,65 [1,77 ^a ; 51,01 ^b]
	Bendamustin Baxter (Baxter) 25mg Plv.Inf.-L.-K. 1 Stk. PZN 16739380 99,39 €	86,47 [1,77 ^a ; 11,15 ^b]
Rituximab	Ituxredi (Reddy Holding GmbH) 500 mg Konz. z. H. e. Inf.L. 1 Stk. PZN 19074515 1.777,34 €	1.677,36 [1,77 ^a ; 98,21 ^b]
	Ituxredi (Reddy Holding GmbH) 100 mg Konz. z. H. e. Inf.L. 2 Stk. PZN 19074509 717,21 €	676,36 [1,77 ^a ; 39,08 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rituximab	Ituxredi (Reddy Holding GmbH) 500 mg Konz. z. H. e. Inf.L. 1 Stk. PZN 19074515 1.777,34 €	1.677,36 [1,77 ^a ; 98,21 ^b]
	Ituxredi (Reddy Holding GmbH) 100 mg Konz. z. H. e. Inf.L. 2 Stk. PZN 19074509 717,21 €	676,36 [1,77 ^a ; 39,08 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cyclophosphamid	Endoxan (Baxter) 1 g Pulver. z. H. e. Inj.L. 6 Stk. PZN 06317577 142,80 €	133,75 [1,77 ^a ; 7,28 ^b]
	Endoxan (Baxter) 500 mg Pulver. z. H. e. Inj.L. 6 Stk. PZN 06317560 84,44 €	73,42 [1,77 ^a ; 9,25]
	Endoxan (Baxter) 1 g Pulver. z. H. e. Inj.L. 1 Stk. PZN 00334528 33,24 €	30,26 [1,77 ^a ; 1,21 ^b]
	Endoxan (Baxter) 500 mg Pulver. z. H. e. Inj.L. 1 Stk. PZN 01667261 23,50 €	20,19 [1,77 ^a ; 1,54 ^b]
Doxorubicin	Doxorubicin Hexal [®] (Hexal) 100 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Stk. PZN 10267454 285,79 €	284,02 [1,77 ^a]
Vincristin	Cellcristin [®] (Stadapharm) 2 mg. Inj.L. 1 Stk. PZN 7289699 37,66 €	34,64 [1,77 ^a ; 1,25 ^b]
Prednison	Prednison Galen [®] (Galen) 50 mg Tabletten 10 Stk. PZN 01529139 23,19 €	20,48 [1,77 ^a ; 0,94 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Prednison Galen® (Galen) 50 mg Tabletten 50 Stk. PZN 00745869 57,38 € 68,06 €	61,80 [1,77 ^a ; 4,49 ^b]
Bortezomib	Bortezomib medac (medac) 2,5 mg Pulver. z. H. e. Inj.L. 1 Stk. PZN 14290869 185,37 €	175,34 [1,77 ^a ; 8,26 ^b]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V. b: Rabatt nach § 130a SGB V. Stand: 15.05.2025 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (21) entnommen. Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1, 1a und 3b SGB V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (22, 23).

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (20).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B- Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Rituximab-Erhaltung ^b (Ituxredi)		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	3,0
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	3,0
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	3,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BR gefolgt von Rituximab				
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	1x pro Gabe	12
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B- Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
	Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	6	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab-Erhaltung ^c (Ituxredi)		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	3,0
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	3,0
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	3,0
R-CHOP gefolgt von Rituximab				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B- Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	6
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1x pro Gabe	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1x pro Gabe	6
Vincristin (Cellcrstin®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1x pro Gabe	6
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen	-	-
Rituximab-Erhaltung ^c (Ituxredi)		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	4,3
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	4,3
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	4,3
VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten				
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B- Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	6-8
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	6-8
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1x pro Gabe	6-8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1x pro Gabe	6-8
Bortezomib (Bortezomib medac)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1x pro Gabe	12-32
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen	-	-
Beobachtendes Abwarten		Nicht quantifizierbar		
<p>a: Gemäß Produktinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der HBV-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann. Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab veranschlagt.</p> <p>b: Patient:innen, die nach Zyklus 6 ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen, erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.</p> <p>c: Patient:innen, die ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen, erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Die Angaben der Tabelle 3-15 stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (2, 12, 15) sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungen (24, 25).

Acalabrutinib

Gemäß Produktinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann (2). Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab veranschlagt.

Rituximab

Bei Verwendung von Rituximab kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status (12).

Vor der Behandlung mit Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen. Beispielhaft werden hier die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax vom 20.07.2023 (24) und Axicabtagen-Ciloleucel vom 19.12.2024 dargestellt (25).

Hilfstaxe

Zusätzlich fallen pro Wirkstoff und Infusion möglicherweise zusätzliche Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (26). Für die Wirkstoffe Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin fallen die Kosten zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Für Rituximab werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status GOP: 32781	5,06
Hepatitis B-Antikörper-Status GOP: 32614	5,43
Prämedikation Antipyretikum z.B. Paracetamol 1.000 mg Paracetamol ratiopharm 1000 mg Tabletten, PZN 9263936	0,30
Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg HISTAKUT Dimetindenmaleat 1mg/ml Inj.-L. 5 Stück, PZN 14039916	3,49
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Die Angaben in der Tabelle 3-16 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (21, 26, 27).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status ^a	- ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	- ^a
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.200,00
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	41,88

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1,80
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	21,06
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	0,91
Rituximab-Erhaltung ^b (Ituxredi)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	301,79
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BR gefolgt von Rituximab			
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung	1.200,00
Rituximab (Ituxredi)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	41,88
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1,80
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00
Rituximab-Erhaltung ^a (Ituxredi)		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	21,06

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	0,91
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	301,79
R-CHOP gefolgt von Rituximab			
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	41,88
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1,80
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00
Vincristin (Cellcristin®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Rituximab-Erhaltung (Ituxredi)		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	29,79

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1,28
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	426,79
VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten			
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Diphenhydramin	52,35-69,80
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00-800,00
Cyclophosphamid (Endoxan)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00-800,00
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	600,00-800,00
Bortezomib (Bortezomib medac)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1.200,00-3.200,00
Prednison (Prednison Galen®)		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>a: Gemäß Produktinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der HBV-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann. Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab veranschlagt.</p> <p>b: Patient:innen, die nach Zyklus 6 ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.</p> <p>c: Patient:innen, die ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib in Kombination mit BR, gefolgt von Acalabrutinib (± Rituximab)					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	75.182,09	Keine ^a	Keine	75.182,09
Bendamustin (Bendamustin Baxter)		6.025,86	Keine	1.200,00	7.225,86
Rituximab (Ituxredi)		16.151,40	54,17	600,00	16.805,57
Rituximab-Erhaltung ^b (Ituxredi)		8.123,77	21,97	301,79	8.447,53
		Summe: 97.359,35- 105.483,12 ^c	Summe: 54,17-76,14 ^c	Summe: 1.800,00- 2.101,79 ^c	Summe: 99.213,52- 107.661,05 ^c

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BR gefolgt von Rituximab					
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	6.025,86	Keine	1.200,00	7.225,86
Rituximab (Ituxredi)		16.151,40	54,17	600,00	16.805,57
Rituximab-Erhaltung ^d (Ituxredi)		8.123,77	21,97	301,79	8.447,53
		Summe: 22.177,26- 30.301,03 ^c	Summe: 54,17-76,14 ^c	Summe: 1.800,00- 2.101,79 ^c	Summe: 24.031,43- 32.478,96 ^c
R-CHOP gefolgt von Rituximab					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	16.151,40	54,17	600,00	16.805,57
Cyclophosphamid (Endoxan)		207,17	Keine	600,00	807,17
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal [®])		1.704,12	Keine	600,00	2.304,12
Vincristin (Cellcristin [®])		207,84	Keine	600,00	807,84
Prednison (Prednison Galen [®])		82,28	Keine	Keine	82,28
Rituximab-Erhaltung ^d (Ituxredi)		11.488,64	31,07	426,79	11.946,50
		Summe: 18.352,81- 29.841,45 ^c	Summe: 54,17-85,24 ^c	Summe: 2.400,00- 2.826,79 ^c	Summe: 20.806,98- 32.753,48 ^c

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind	16.151,40-21.535,20	65,85-83,30	600,00-800,00	16.817,25-22.418,50
Cyclophosphamid (Endoxan)		207,17-308,07	Keine	600,00-800,00	807,17-1.108,07
Doxorubicin (Doxorubicin Hexal®)		1.704,12-2.272,16	Keine	600,00-800,00	2.304,12-3.072,16
Bortezomib (Bortezomib medac)		2.104,08-5.610,88	Keine	1.200,00-3.200,00	3.304,08-8.810,88
Prednison (Prednison Galen®)		82,28-123,24	Keine	Keine	82,28-123,24
Beobachtendes Abwarten		Nicht quantifizierbar			
		Summe: 20.249,05-29.849,55 ^d	Summe: 65,85-83,30 ^f	Summe: 3.000,00-5.600,00 ^f	Summe: 23.314,90-35.532,85 ^d

a: Gemäß Produktinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der HBV-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann. Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab veranschlagt.

b: Patient:innen, die nach Zyklus 6 ein Ansprechen (PR oder besser) zeigen erhalten in der Erhaltungstherapie Rituximab.

c: Die Untergrenze der angegebenen Spanne bildet eine Therapie ohne Rituximab in der Erhaltungstherapie. Die angegebene Obergrenze stellt eine Therapie unter Hinzunahme von Rituximab in der Erhaltungstherapie dar.

d: Die Untergrenze der angegebenen Spanne bildet eine Therapie mit sechs Zyklen VR-CAP unter Verwendung von Bortezomib an Tag 1 und 4 eines jeden Zyklus. Die angegebene Obergrenze stellt eine Therapie mit acht Zyklen VR-CAP unter Verwendung von Bortezomib an Tag 1, 4, 8 und 11 eines jeden Zyklus dar. Da die Therapie nach 6 bzw 8 Zyklen endet entsteht ein Verwurf. Dieser wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation in Deutschland

In Deutschland stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL zur Verfügung. Die Wahl der Therapie hängt vom Alter und Allgemeinzustand der Patient:innen ab. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Acalabrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Acalabrutinib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Calquence® ist Acalabrutinib bei Patient:innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert (2).

Marktanteil (ambulant/stationär)

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen. Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen (8-18), der Leitlinie der DGHO (3, 4) sowie der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (1) entnommen. Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (21), der Arzneimittelpreisverordnung (28) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (22, 23). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (27). Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (26).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [Stand: 07.05.2025]. 2025.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle. 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom. 2016.
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [Stand: 27.03.2023]. 2023. Aufgerufen am: 14.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
7. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
8. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Cytarabin) [Stand: Januar 2020]. 2020.
9. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin) [Stand: April 2023]. 2023.
10. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: April 2024]. 2024.
11. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: April 2024]. 2024.
12. Reddy Holding GmbH. Fachinformation Ituxredi 100 mg/500 mg (Rituximab) [Stand: November 2024]. 2024.
13. GALENpharma GmbH. Fachinformation Prednison 5/10/20/50mg GALEN® Tabletten (Prednison) [Stand: März 2021]. 2021.
14. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin Hexal® 2 mg/ml Infusionslösung (Doxorubicin) [Stand: Juni 2023]. 2023.
15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: Februar 2025]. 2025.
16. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib) [Stand: November 2021]. 2021.

17. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Cellcristin® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat) [Stand: September 2024]. 2024.
18. Tad Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten (Dexamethason) [Stand: Januar 2022]. 2022.
19. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-306.
20. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung zum Abschnitt 3.3 (Modul 3) [Stand Lauer-Taxe: 15.05.2025]. 2025.
21. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.05.2025]. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 25.2.2025 I Nr. 64). § 130 SGB V Rabatt. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>.
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 25.2.2025 I Nr. 64). § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2025. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax). 2023.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 2024.
26. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. März 2025. 2025.
27. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025). 2025.
28. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Aufgerufen am: 12.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

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/m² an den Tagen 1 und 2 eines jeden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen gegeben werden. Rituximab sollte mit 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen gegeben werden. Patienten, die nach den ersten 6 Zyklen auf die Behandlung ansprechen (partiell [partial response, PR] oder komplett [complete response, CR]), können ab Zyklus 8 bis Zyklus 30 an Tag 1 eines jeden zweiten Zyklus eine Erhaltungsdosis von 375 mg/m² Rituximab für maximal 12 zusätzliche Dosen erhalten.

Dosisanpassungen

Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 bei Patienten, die Calquence in Kombination mit Bendamustin und Rituximab erhalten, sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen des Grades $\geq 3^*$ bei Patienten, die Calquence in Kombination mit Bendamustin und Rituximab erhalten

Nebenwirkung	Anpassung der Bendamustin-Dosis [†]	Anpassung der Calquence-Dosis
Neutropenie	<p>Bei Neutropenie des Grades 3 oder des Grades 4[‡]:</p> <p>Unterbrechung der Bendamustin-Behandlung.</p> <p>Sobald die Toxizität auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Bendamustin-Behandlung mit 70 mg/m² fortgesetzt werden.</p> <p>Bendamustin absetzen, wenn eine zusätzliche Dosisreduktion erforderlich ist.</p>	<p>Wenn die Neutropenie des Grades 4 länger als 7 Tage anhält, ist die Calquence-Behandlung zu unterbrechen.</p> <p>Sobald die Toxizität auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Einnahme von Calquence mit der Anfangsdosis (1. Auftreten der Nebenwirkung) oder in reduzierter Dosierungshäufigkeit von 100 mg einmal täglich (2. und 3. Auftreten der Nebenwirkung) fortgesetzt werden.[¶]</p> <p>Beim 4. Auftreten der Nebenwirkung Calquence-Behandlung absetzen.</p>
Thrombozytopenie	<p>Bei Thrombozytopenie des Grades 3 oder des Grades 4:</p> <p>Unterbrechung der Bendamustin-Behandlung.</p> <p>Sobald die Toxizität auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Bendamustin-Behandlung mit 70 mg/m² fortgesetzt werden.</p> <p>Bendamustin absetzen, wenn eine zusätzliche Dosisreduktion erforderlich ist.</p>	<p>Bei Thrombozytopenie des Grades 3 mit erheblichen Blutungen oder des Grades 4 ist die Calquence-Behandlung zu unterbrechen.</p> <p>Sobald die Toxizität auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Einnahme von Calquence mit der Anfangsdosis (1. Auftreten der Nebenwirkung) oder mit einer reduzierten Dosierungshäufigkeit von 100 mg einmal täglich (2. und 3. Auftreten) fortgesetzt werden.[¶]</p> <p>Bei Thrombozytopenie mit erheblichen Blutungen Calquence-Behandlung beim 3. Auftreten der Nebenwirkung absetzen.</p> <p>Beim 4. Auftreten der Nebenwirkung Calquence-Behandlung absetzen.</p>
Andere hämatologische Toxizität des Grades 4 [§] oder unkontrollierbare Toxizität des Grades 3	<p>Unterbrechung der Bendamustin-Behandlung.</p> <p>Sobald die Toxizität auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Bendamustin-Behandlung mit 70 mg/m² fortgesetzt werden.</p> <p>Bendamustin absetzen, wenn eine zusätzliche Dosisreduktion erforderlich ist.</p>	<p>Unterbrechung der Calquence-Behandlung.</p> <p>Sobald die Toxizität auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Einnahme von Calquence mit der Anfangsdosis (1. Auftreten der Nebenwirkung) oder in reduzierter Dosierungshäufigkeit von 100 mg einmal täglich (2. und 3. Auftreten der Nebenwirkung) fortgesetzt werden.[¶]</p> <p>Beim 4. Auftreten der Nebenwirkung Calquence-Behandlung absetzen.</p>

Nebenwirkung	Anpassung der Bendamustin-Dosis [†]	Anpassung der Calquence-Dosis
Nicht-hämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder höher	Unterbrechung der Bendamustin-Behandlung. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Bendamustin-Behandlung mit 70 mg/m ² fortgesetzt werden. Bendamustin absetzen, wenn eine zusätzliche Dosisreduktion erforderlich ist.	Unterbrechung der Calquence-Behandlung. Sobald die Toxizität auf Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann die Einnahme von Calquence mit der Anfangsdosis (1. Auftreten der Nebenwirkung) oder in reduzierter Dosierungshäufigkeit von 100 mg einmal täglich (2. Auftreten der Nebenwirkung) fortgesetzt werden [¶] . Beim 3. Auftreten der Nebenwirkung Calquence-Behandlung absetzen.
<p>* Nebenwirkungen, eingestuft nach den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> des <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE) Version 4.03.</p> <p>† Für alle Toxizitäten, die nicht in dieser Tabelle aufgeführt sind, siehe Fachinformation für Bendamustin.</p> <p>‡ Vor Anpassung der Bendamustin-Dosis sollte die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren in Betracht gezogen werden.</p> <p>§ Lymphopenie des Grades 4 ist ein erwartetes Ergebnis der Behandlung mit Bendamustin und Rituximab. Eine Dosisanpassung aufgrund von Lymphopenie ist nur zu erwarten, wenn dies von den Prüfarzten als klinisch wichtig erachtet wird, z.B. bei damit verbundenen rezidivierenden Infektionen.</p> <p>¶ Die Dosis kann nach Ermessen des Arztes erneut erhöht werden, wenn der Patient eine reduzierte Dosis für ≥4 Wochen verträgt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>		

Wechselwirkungen

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

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

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

Acalabrutinib-Tabletten können gleichzeitig mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida) eingenommen werden, im Gegensatz zu Acalabrutinib-Kapseln, die bei gleichzeitiger Einnahme mit säurereduzierenden Wirkstoffen eine verminderte Aufnahme zeigen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Versäumte Einnahme

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

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In klinischen Studien mit Calquence wurden Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance größer als 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sollte Calquence nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

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

Schwere Herzerkrankung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Blutungen

Schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Thrombozytopenie auf. Insgesamt handelte es sich bei den Blutungsereignissen um weniger schwere Ereignisse, einschließlich Hämatome und Petechien (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Der Mechanismus für die Blutungsereignisse ist nicht vollständig geklärt.

Patienten, die antithrombotische Wirkstoffe erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Antithrombotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht angewendet werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen einer Blutung sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung medizinisch notwendig ist. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit Calquence angewendet werden.

Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Calquence-Behandlung für mindestens 3 Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff sollte abgewogen werden.

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen (hervorgerufen durch Bakterien, Viren oder Pilze), einschließlich Ereignisse mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Diese Infektionen traten vorwiegend bei Nichtvorhandensein von Neutropenie auf, wobei eine neutropenische Infektion bei 10,1 % der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, und bei 26,8 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, berichtet wurde. Infektionen aufgrund von Reaktivierungen des Hepatitis-B-Virus (HBV) und Herpes-Zoster-Virus (HZV) sowie Aspergillosen und progressive multifokale Leukoenzephalopathien (PML) traten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Virus-Reaktivierung

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

Nach Anwendung von Calquence bei Patienten mit vorangegangener oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen sollten Ärzte bei der Differenzialdiagnose eine PML in Betracht ziehen. Bei Verdacht auf eine PML sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Wenn Zweifel bestehen, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und entsprechende diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML, einschließlich einer MRT-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf JC-Virus-DNA und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

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

Zytopenien

Therapiebedingte Zytopenien des Grades 3 oder 4 einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Wenn medizinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sekundär auftretende Primärtumoren

Sekundär auftretende Primärtumoren, einschließlich Hautkrebs und weißer Hautkrebs, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Hautkrebs wurde häufig berichtet. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht und auf Sonnenschutz hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern/-flattern trat bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Patienten sollten auf Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden (z. B. Palpitationen, Schwindel, Synkope, Brustschmerz, Dyspnoe). Bei medizinischer Indikation sollte ein EKG abgeleitet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, die ein Vorhofflimmern unter der Therapie mit Calquence entwickeln, sollte eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine thromboembolische Erkrankung sollten eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen und alternative Behandlungsoptionen zu Calquence in Betracht gezogen werden.

Tumorlyse-Syndrom

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

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

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Calquence kann zu einer gesteigerten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für eine Toxizität führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem Risiko mangelnder Wirksamkeit führen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z.B. Antiinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden. Bei der Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos mangelnder Wirksamkeit vermieden werden.

Calquence enthält Natrium

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

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

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

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib erhöhen können

CYP3A-/P-gp-Inhibitoren

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

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

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

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib verringern können*CYP3A-Induktoren*

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

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

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Acalabrutinib beobachtet, wenn eine Tablette mit 100 mg Acalabrutinib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor (Rabeprazol 20 mg zweimal täglich für 3 Tage) eingenommen wurde. Acalabrutinib-Tabletten können gleichzeitig mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida) eingenommen werden, im Gegensatz zu Acalabrutinib-Kapseln, die bei gleichzeitiger Einnahme mit säurereduzierenden Wirkstoffen eine verminderte Aufnahme zeigen.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Calquence verändert werden können*CYP3A-Substrate*

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

Auswirkungen von Acalabrutinib auf CYP1A2-Substrate

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

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Calquence® führen aus (2):

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

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

[...]“

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

„[...]“

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

- Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

[...]“

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
Blutung mit oder ohne Bezug zu Thrombozytopenie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Schwere Infektionen mit oder ohne Bezug zu Neutropenie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Zweites primäres Malignom	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Vorhofflimmern/-flattern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Keine
Lebertoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2
Langzeitsicherheit	Keine
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: European public assessment report (3)	

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence[®] 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Calquence[®]. 0000.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Calquence. International non-proprietary name: Acalabrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/005299/II/0025. 2025.

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

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

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

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juni 2025.

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.