

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-
Lymphom, autologe Stammzelltransplantation ungeeignet,
Erstlinie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)

Vom 18. Dezember 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Acalabrutinib (Calquence) wurde am 1. Dezember 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 14. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Acalabrutinib in dem Anwendungsgebiet „Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Acalabrutinib innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 3. April 2025 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung

und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 2. Mai 2025 hat Acalabrutinib die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind“ und „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden“ erhalten. Die Zulassungserweiterungen für die Anwendungsgebiete „Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax“ und „Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab“ erfolgten am 2. Juni 2025. Die genannten Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Juni 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Acalabrutinib mit dem Anwendungsgebiet „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.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Acalabrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.12.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib in Kombination mit BR:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n) [siehe Anlage VI, XXVI. Rituximab beim Mantelzell-Lymphom],
 - VR-CAP (Bortezomib in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) und
 - BR (Bendamustin in Kombination mit Rituximab)
- bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von
- Erhaltungstherapie mit Rituximab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Explizit für die Therapie des zuvor unbehandelten Mantelzell-Lymphoms sind Bortezomib und Ibrutinib zugelassen. Das Mantelzell-Lymphom wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß weisen ebenfalls die Zytostatika Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin und Vindesin sowie die Glukokortikoide Dexamethason, Prednison und Prednisolon vorliegend eine Zulassung auf.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA zur Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) vor:
 - Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf, die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass von der Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet keine Patientinnen und Patienten mit schlechtem oder reduziertem Allgemeinzustand umfasst sind und dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und der DGHO wird für Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, einhellig eine Chemoimmuntherapie mit R-CHOP, VR-CAP oder BR empfohlen. Dabei erfolgt die Auswahl der konkreten Chemoimmuntherapie auf individueller Basis. Bezüglich der Auswahl der Therapieoptionen äußerte die AkdÄ, dass der Allgemeinzustand, das Alter, relevante Komorbiditäten und das Toxizitätsprofil der jeweiligen Therapieoption bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind.

VR-CAP ist für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Eine Induktionstherapie mit R-CHOP ist gemäß Anlage VI der AM-RL in der zulassungsüberschreitenden Anwendung (Off-Label-Use) verordnungsfähig.

Eine Therapie mit BR ist in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen. Zu BR liegen Daten aus randomisierten Studien in der vorliegenden Indikation gegenüber R-CHOP vor.^{1,2}

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von

¹ Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, 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):984-991.

² Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, 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. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-1210.

BR für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Bei dem Wirkstoff Ibrutinib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 18. Juli 2025) in Kombination mit R-CHOP im Wechsel mit R-DHAP (oder R-DHAOx; Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin oder Oxaliplatin) ohne Ibrutinib, gefolgt von Ibrutinib als Monotherapie, zur Behandlung Erwachsener mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sein könnten. Aufgrund dieser Formulierung kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ibrutinib in der genannten Kombinationstherapie nicht auch für Erwachsene ohne Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation eine potentielle Therapieoption darstellt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ibrutinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Darüber hinaus wird in der vorliegenden Evidenz auch Lenalidomid in Kombination mit Rituximab sowie die Chemoimmuntherapie R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) empfohlen. Lenalidomid in Kombination mit Rituximab ist für das Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten Mantelzell-Lymphoms nicht zugelassen und ein Vorzug gegenüber zugelassenen Therapieoptionen lässt sich der vorliegenden Evidenz nicht entnehmen. Daher wird Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. R-BAC kann gemäß der schriftlichen Äußerung der DGHO nur bei sehr fitten Patientinnen und Patienten mit hohem Risikoprofil diskutiert werden, weshalb R-BAC nicht als eine regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet angewandte Behandlungsoption erachtet und somit nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen wird.

Zur Erhaltungstherapie:

Gemäß den vorliegenden Leitlinien wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Therapie mit R-CHOP und BR empfohlen. Die Anwendung von Rituximab im Off-Label-Use nach einer Therapie mit R-CHOP ist gemäß Anlage VI der AM-RL verordnungsfähig. Bezüglich der Erhaltungstherapie mit Rituximab sind für Personen nach R-CHOP Vortherapie die Vorgaben in der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) zu berücksichtigen. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nach einer Induktionstherapie nicht zugelassen. Dosierung und Behandlungsregime sollten dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.

Rituximab ist für die Anwendung nach einer Therapie mit BR nicht zugelassen. Für den Einsatz von Rituximab als Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie mit BR wird in den vorliegenden Leitlinien auf eine randomisierte Phase-II-Studie und eine retrospektive Kohortenstudie verwiesen.^{3,4}

³ Mathias J. Rummel et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). JCO 34, 7503-7503(2016)

⁴ Martin P, Cohen JB, Wang M, 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. 2023;41(3):541-554.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Erhaltungstherapie mit Rituximab für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von R-CHOP, BR und VR-CAP, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Chemoimmuntherapie mit R-CHOP oder BR.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acalabrutinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind

a1) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Phase III-Studie ECHO vor.

Die laufende Studie ECHO ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Acalabrutinib in Kombination mit BR gegenüber Placebo in Kombination mit BR bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom. Eine Annäherung an die Nicht-Eignung zur autologen Stammzelltransplantation wird über das Alter zu Studieneinschluss von mindestens 65 Jahren abgebildet, sowie über den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, bei denen eine Tumorreduktion im Vorfeld einer Stammzelltransplantation intendiert war.

Von der Studie ausgeschlossen sind u.a. Patientinnen und Patienten mit relevanten kardiovaskulären Erkrankungen und dem Risiko für Blutungen.

Primärer Endpunkt der Studie ECHO ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte sind u.a. das Gesamtüberleben, patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse.

Die Studie ECHO wird seit Mai 2017 in insgesamt 189 Studienzentren in Europa, Südamerika, Asien, Nordamerika und Australien durchgeführt.

Es wurden insgesamt 598 Patientinnen und Patienten in die Analysen auf Basis der ITT-Population eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Acalabrutinib + BR (N=299) oder Placebo + BR (N=299) randomisiert. Stratifiziert wurde nach geografischer Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. andere) und dem vereinfachten Mantelzell-Lymphom International Prognostic Index (MIPI)-Score (geringes Risiko [0-3] vs. intermediäres Risiko [4-5] vs. hohes Risiko [6-11]).

Es wurden Auswertungen des primären Datenschnittes vom 15. Februar 2024 vorgelegt, welcher die präspezifizierte Interimsanalyse nach etwa 250 Ereignissen im Endpunkt PFS darstellt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse zum Datenschnitt vom 12. August 2024 dar, der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde angefordert wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in der Endpunktkategorie Mortalität der Datenschnitt vom 12. August 2024 und für Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Datenschnitt vom 15. Februar 2024 herangezogen, da bereits zum ersten Datenschnitt (15. Februar 2024) der Großteil der Patientinnen und Patienten sowohl die ca. 6-monatige Induktionstherapie als auch die ca. 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab absolviert hatte, die Patientinnen und Patienten bereits im Median knapp 4 Jahre beobachtet wurden (bezogen auf das Gesamtüberleben), zum späteren Datenschnitt (12. August 2024) nicht in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit Ereignis bei Nebenwirkungen hinzugekommen sind und der Einfluss der zusätzlichen Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte auf die Ergebnisse ebenfalls als gering eingeschätzt wird.

Darüber hinaus reichte der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren weitere Daten zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die im Vergleichsarm der Studie verwendete Kombinationstherapie BR ist ein Bestandteil der individualisierten Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit steht in der Studie keine Auswahl an mehreren Behandlungsoptionen den Studienärztinnen und Studienärzten zur Verfügung, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglichen. Aufgrund des gewählten Komparators in der Studie ECHO wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Eignung von BR als individualisierte Therapie. Es wird davon ausgegangen, dass trotz der fehlenden Auswahlmöglichkeit in der Studie ECHO eine hinreichend adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten in Patientengruppe a1) (Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt) gewährleistet ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a1) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ECHO operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten die randomisierte Therapie abgebrochen oder Folgetherapie erhielten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation geht hervor, dass im Interventionsarm verhältnismäßig wenig Folgetherapien initiiert wurden, wohingegen im Vergleichsarm verhältnismäßig viele Folgetherapien mit Acalabrutinib begonnen wurden. Konkret liegt gemäß der IQWiG-Nutzenbewertung auf Basis der Interimsanalyse (15. Februar 2024) der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen eine Folgetherapie nach einer Krankheitsprogression initiiert wurde, im Vergleichsarm bei ca. 75 % und im Interventionsarm lediglich bei ca. 39 %. Zu diesem Unterschied äußerte der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren, dass gemäß Studiendesign Personen aus dem Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Acalabrutinib angeboten wurde (Cross-Over bzw. Treatment Switch), wohingegen der Grund für den geringen Einsatz einer Folgetherapie im Interventionsarm ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) und ein möglicher Verzug der Meldung zum ersten Datenschnitt sei.

Aus Sicht des G-BA ergibt sich aus dem ungleichen Einsatz von Folgetherapien zwischen den Studienarmen ein erhöhtes endpunktspezifisches Verzerrungspotential. Die Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens wird auch im Assessment Report der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zu Calquence vom 27. März 2025 vor dem Hintergrund des Treatment Switches im Vergleichsarm als schwierig eingeschätzt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS stellt den primären Endpunkt der Studie ECHO dar und ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib + BR gegenüber BR vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach Kriterien der Lugano-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie ECHO anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar.

Für die Symptomskalen Schmerzen und Diarrhoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + BR gegenüber BR vor.

Für die übrigen Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Insgesamt liegt für die Symptomatik ein Nachteil vor, der hinsichtlich der klinischen Bedeutung als relevant, in seinem Ausmaß nicht mehr als gering eingeschätzt wird.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der Studie ECHO mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben und im Dossier als Responderanalyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte dargelegt.

Für den Gesundheitszustand liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ECHO anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar.

Für die einzelnen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

FACT-Lym

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ECHO darüber hinaus anhand des Lymphom-spezifischen Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym). Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 25,2$ Punkte dar.

Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Nebenwirkungen

Endpunktübergreifende Anmerkung

Der pharmazeutische Unternehmer stellt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen dar und nutzt als Effektmaß das Hazard Ratio (HR). Da in der vorliegenden Situation die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen hinreichend ähnlich sind, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Somit wird das Relative Risiko anstatt des Hazard Ratio für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es trat in der Studie ECHO bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE

In der Studie ECHO lassen sich für die Endpunkte SUE und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Im Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ liegt in der Studie ECHO ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + BR gegenüber BR vor.

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Dies liegt darin begründet, dass ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE (beispielsweise aufgrund von Krankheitsprogression) ein konkurrierendes Ereignis darstellt. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen als UEs, zwar noch UEs auftreten können, jedoch ist für diese das Kriterium „Therapieabbruch“ nicht mehr erfassbar.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer die Zensierungsgründe für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ ein.

Aus der Bewertung der Zensierungsgründe ergibt sich keine andere Beurteilung zu dem statistisch signifikanten Unterschied.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte „Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)“ und „Schwere Blutungen (SMQ, schwere UEs)“ zeigt sich in der Studie ECHO jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Im Endpunkt „Blutungen (SMQ, UEs)“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + BR gegenüber BR.

Darüber hinaus lassen sich bei den Endpunkten „Erbrechen (PT, UEs)“, „Kopfschmerzen (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)“, „Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“ sowie „Hepatotoxizität (schwere UEs)“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib + BR gegenüber BR feststellen.

Für den Endpunkt „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib + BR gegenüber BR vor.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zeigt sich ein Nachteil für die Acalabrutinib-Kombination. Im Detail liegen bei spezifischen UEs überwiegend Nachteile für die Acalabrutinib-Kombination vor.

Insgesamt wird aufgrund des Nachteils bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ein Nachteil in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung von Erwachsenen mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die BR eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie ECHO zum Vergleich von Acalabrutinib + BR gegenüber BR vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens sind mit Unsicherheiten behaftet, da ein unterschiedlicher Einsatz von Folgetherapien zwischen den Studienarmen vorliegt.

Bei der Morbidität lässt sich anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen und Diarrhoe ein geringer Nachteil feststellen. In den übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied feststellen. Aufgrund des Nachteils bei Schmerzen und Diarrhoe in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wird in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich anhand der patientenberichteten Endpunkte (Funktionskalen des EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der SUE und schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ liegt ein Nachteil der Acalabrutinib-Kombination vor. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich überwiegend Nachteile der Acalabrutinib-Kombinationstherapie. Aufgrund des Nachteils bei „Therapieabbrüchen aufgrund von UEs“ wird in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung liegen keine positiven Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Endpunkte „Schmerzen“ und „Diarrhoe“ (EORTC QLQ-C30) zeigen nachteilige Effekte für Acalabrutinib in Kombination mit BR auf und zudem ist ein Nachteil bei den Nebenwirkungen aufgrund der Zunahme von „Therapieabbrüchen wegen UEs“ festzustellen. Unter Berücksichtigung des geringen Ausmaßes der nachteiligen Effekte bei den Symptomen, der Unsicherheiten beim Gesamtüberleben und der eingeschränkten Ergebnissicherheit für die Zunahme von Therapieabbrüchen wegen UEs, wird vom G-BA in einer Abwägungsentscheidung festgestellt, dass für Acalabrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung von Erwachsenen mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die BR eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

a2) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Die Studie ECHO ist für eine Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in dieser Studie ausschließlich die Kombination aus BR im Vergleichsarm angewendet wurde. Somit ist ein Zusatznutzen für Erwachsene, für die BR keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Bewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib. Calquence in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom indiziert, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter BR, bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie ECHO vor, in der Acalabrutinib + BR mit BR verglichen wurde.

Da in der Studie ECHO ausschließlich BR als Komparator angeboten wurde, stand keine Auswahl an Therapieoptionen zur Verfügung, die eine individualisierte Therapieentscheidung hätte ermöglichen können. Aufgrund dessen wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Eignung von BR als individualisierte Therapie.

- a1) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt
- a2) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt

Zu Patientengruppe a1)

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens sind mit Unsicherheiten behaftet, da ein unterschiedlicher Einsatz von Folgetherapien zwischen den Studienarmen vorliegt.

Bei der Morbidität wird insgesamt ein Nachteil abgeleitet, basierend auf dem geringen Nachteil in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen und Diarrhoe und keinen relevanten Unterschieden zwischen den Studienarmen in den übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich anhand der patientenberichteten Endpunkte (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der SUE und schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ liegt ein Nachteil der Acalabrutinib-Kombination vor. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich überwiegend Nachteile der Acalabrutinib-Kombination. Aufgrund des Nachteils bei „Therapieabbrüchen aufgrund von UEs“ wird in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung liegen keine positiven Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Endpunkte „Schmerzen“ und „Diarrhoe“ (EORTC QLQ-C30) sowie „Therapieabbrüche wegen UEs“ zeigen Nachteile der Acalabrutinib-Kombination. Unter Berücksichtigung des geringen Ausmaßes der Nachteile bei den Symptomen, der Unsicherheiten beim Gesamtüberleben und der eingeschränkten Ergebnissicherheit für die Zunahme von Therapieabbrüchen wegen UEs, wird vom G-BA in einer Abwägungsentscheidung festgestellt, dass für Acalabrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung von Erwachsenen mit

unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und für die BR eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zu Patientengruppe a2)

In die der Studie ECHO wurde ausschließlich eine Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) als Komparator angeboten. Insgesamt liegen für Patientinnen und Patienten, für die BR keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, keine Daten vor, weshalb ein Zusatznutzen für Patientengruppe a2) nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Addendum des IQWiG (Addendum vom 27. November 2025) zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer reichte im Stellungnahmeverfahren eine aktualisierte Berechnung von Patientenzahlen in der Zielpopulation nach, die sich von einer Inzidenz auf Basis des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) ableitet. Die eingereichten ZfKD-Daten lagen dem pharmazeutischen Unternehmer erst nach Einreichung des Dossiers vor. Im Dossier wurden im ersten Schritt zunächst Patientenzahlen auf Basis von Daten zum Non-Hodgkin-Lymphom ermittelt und nachfolgend über geschlechtsspezifische Anteilswerte des Mantelzell-Lymphoms die Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten im Jahr 2025 ermittelt.

Auf Basis der nachgereichten ZfKD-Daten lässt sich auf Basis einer kumulierten Inzidenz der Jahre 2020-2023 (aktuellster Datensatz) differenzieren, wie viele Personen mit einer Erstlinientherapie beim Mantelzell-Lymphom begonnen haben.

In der Gesamtbetrachtung ist die neu vorgelegte Herleitung methodisch grundsätzlich geeignet, um die Zahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzuleiten. Gemäß der Bewertung des IQWiG (Addendum vom 27. November 2025) lassen sich zusätzlich Anteilswerte für die Patientengruppen a1) und a2) ermitteln, wohingegen vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich für die Gesamtpopulation a) dargelegt wurden. Im Addendum vom 27. November 2025 wird vom IQWiG eine Berechnung der Patientenzahlen separat für Patientengruppen a1) und a2) auf Basis dieser zusätzlichen Anteilswerte durchgeführt. Die somit berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Diese Anzahl liegt in der Summe dabei in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die Inzidenz auf Basis der ZfKD-Daten von 2020 bis 2023 wird als unsicher erachtet, da die Kriterien, nach denen die Patientinnen und Patienten im Datensatz selektiert wurden, nicht detailliert vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt wurden. Darüber hinaus enthält der Datensatz erst Daten ab dem Diagnosejahr 2020, sodass Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, die beispielsweise nach längerem Beobachtenden Abwarten (Watch and Wait) nach einer Diagnose vor 2020 erst im Jahr 2023 mit einer Erstlinientherapie begonnen. Zusätzlich kann nicht

ausgeschlossen werden, dass trotz Meldepflicht alle Therapien und Verlaufereignisse dokumentiert wurden.

- Bei dem Anteilswert der Personen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist die neu vorgelegte Untergrenze aufgrund der vorgelegten ZfKD-Daten tendenziell unterschätzt und es besteht die Unsicherheit, welche Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation herangezogen wurden.
- Bei dem Anteilswert der Personen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, wird die neu vorgelegte Obergrenze, die Personen mit einem schlechten Allgemeinzustand ausschließt, als unsicher erachtet, da sich der Wert nicht ausschließlich auf ein Alter von ≥ 65 Jahren bezieht und bei alleiniger Betrachtung dieser Altersgruppe höher liegen kann.
- Bei der Aufteilung der Patientengruppen a1) und a2) nach Eignung für Bendamustin + Rituximab (BR) bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Anteilswerte, die auf einer US-amerikanischen Kohorte beruhen. Aus diesen Versorgungsdaten lässt sich entnehmen, welcher Anteil BR bzw. eine andere Erstlinientherapie erhielt. Hierbei muss der Anteilswert derjenigen, die eine Erstlinientherapie mit BR erhalten haben, nicht deckungsgleich mit dem Anteilswert derjenigen sein, für die BR eine geeignete individualisierte Therapie darstellt. Darüber hinaus waren in dieser Kohorte ebenfalls Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen.

Es ergeben sich etwa 90 bis 190 Patientinnen und Patienten in Patientengruppe a1), für die BR eine geeignete individualisierte Therapie darstellt und in Patientengruppe a2) etwa 130 bis 270 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Acalabrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Bendamustin	1 x an Tag 1 und 2 eines 28-Tage Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	6,0	1	9,0
	<u>Ab Zyklus 8 (ggfs. Erhaltung):</u> 1 x alle 56 Tage	3,0		

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von				
<i>Bendamustin + Rituximab</i> ^{5,6}				
Bendamustin	1 x an Tag 1 und 2 eines 28-Tage Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	6,0	1	6,0 - 9,0
	<u>Ab Zyklus 8 (ggfs. Erhaltung):</u> 1 x alle 56 Tage	3,0		
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</i> ⁷				
Rituximab	<u>Zyklus 1-8:</u> 1 x an Tag 0 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0 - 11,5
	<u>Ab Zyklus 9 (ggfs. Erhaltung):</u> 1 x alle 56 Tage	3,5		
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0

⁵ Rummel 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. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10

⁶ Rummel et al.; Two years Rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial); Meeting Abstract: 2018 ASCO Annual Meeting I; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7515

⁷ Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 29.08.2025)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Doxorubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
Vincristin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
Prednison	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	8,0	5	40,0
<i>VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</i>				
Bortezomib	4 x an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	4	24,0 - 32,0
Rituximab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	1	6,0 - 8,0
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	1	6,0 - 8,0
Doxorubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	1	6,0 - 8,0
Prednison	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	5	30,0 - 40,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁸

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6 x 500 mg + 18 x 100 mg
Erhaltung mit Rituximab bei komplettem oder partiellem Ansprechen					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3,0	3 x 500 mg + 9 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von					
<i>Bendamustin + Rituximab^{5,6}</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0 – 9,0	6 x 500 mg + 18 x 100 mg - 9,0 x 500 mg + 27 x 100 mg
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)⁷					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8,0 - 11,5	8 x 500 mg + 24 x 100 mg - 11,5 x 500 mg + 34,5 x 100 mg

⁸ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	1 x 2 000 mg	8,0	8,0 x 2 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	8,0	8,0 x 100 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² = 2,7 mg (max. 2 mg) ⁷	2,0 mg	1 x 2 mg	8,0	8,0 x 2 mg
Prednison (p.o.)	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40,0	80,0 x 50 mg
<i>VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	24,0 – 32,0	24,0 x 2,5 mg - 32,0 x 2,5 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0 - 8,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg - 8,0 x 500 mg 24,0 x 100 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	1 x 2 000 mg	6,0 - 8,0	6,0 x 2 000 mg - 8,0 x 2 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	6,0 - 8,0	6,0 x 100 mg - 8,0 x 100 mg
Prednison (p.o.)	100 mg/m ² = 191,0 mg	191,0 mg	3 x 50 mg + 2 x 20 mg	30,0 - 40,0	90,0 x 50 mg + 60 x 20 mg - 120,0 x 50 mg + 80 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib 100 mg	60 FTA	6 181,12 €	1,77 €	0,00 €	6 179,35 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Bortezomib 2 500 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 2 000 mg	1 KII	70,38 €	1,77 €	2,80 €	65,81 €
Doxorubicin 100 mg ⁹	1 IFK	285,79 €	1,77 €	21,71 €	262,31 €
Prednison 50 mg ⁹	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 50 mg ⁹	10 TAB	23,19 €	1,77 €	0,94 €	20,48 €
Prednison 20 mg ⁹	100 TAB	29,29 €	1,77 €	1,42 €	26,10 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Rituximab 500 mg ⁷	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	84,18 €	1 691,39 €
Rituximab 100 mg ⁷	2 IFK	717,21 €	1,77 €	33,50 €	681,94 €
Vincristin 2 mg	1 DFL	39,04 €	1,77 €	2,23 €	35,04 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025

⁹ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Vor jeder Anwendung von Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Da es keine Dosierungsangaben gibt, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht, können die Kosten für diese Prämedikation nicht beziffert werden.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV)

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.¹⁰

Zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht kein regelhafter Unterschied, daher wird auf die Darstellung der Kosten der HBV-Testung verzichtet.

¹⁰ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf].

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation

dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten

Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde

ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit unbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Acalabrutinib (Calquence); Calquence 100 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 27. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 5b Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acalabrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. November 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. November 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. November 2025 und am 28. November 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Dezember 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. November 2025 3. Dezember 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken