

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, keine BTKI-Vortherapie, rezidiviert oder refraktär, Monotherapie)

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
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
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	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

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-Taxe (Lauer-Taxe) 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 „Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurde“ 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 das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden“ und „in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“ erfolgte 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 als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.“ 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 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 Methoden¹ 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Dezember 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

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. Zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, stehen folgende zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung: Ibrutinib, Lenalidomid und Temsirolimus.

Das Mantelzelllymphom wird den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Zur Therapie der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen sind des Weiteren Bendamustin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Prednison, Prednisolon, Vinblastin, Vincristin, Bleomycin, Etoposid, Ifosfamid, Mitoxantron, Methotrexat und Dexamethason.

- zu 2. Als nicht medikamentöse Therapieoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die allogene Stammzelltransplantation, die autologe Stammzelltransplantation sowie die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016)
 - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
 - 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 Abs. 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 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.

Die Evidenz zum Therapiestandard bei der Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphoms, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung unter anderem in Abhängigkeit des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien sowie des Allgemeinzustandes hingewiesen wird. Eine Behandlungsoption, welche als Therapiestandard für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich nicht ableiten.^{2,3,4}

Für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die nicht zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden, sind explizit die Wirkstoffe Ibrutinib, Temsirolimus und Lenalidomid als Monotherapie zugelassen sowie Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (R-FCM), Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) und Rituximab in Kombination mit Bendamustin (R-Bendamustin) im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig.

Für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, wird unter anderem in den vorliegenden Leitlinien sowie der Stellungnahme der klinischen Sachverständigen der Einsatz von BTK-Inhibitoren empfohlen. In Deutschland steht für die vorliegende Behandlungssituation Ibrutinib zur Verfügung.

² 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):108-126.

³ Alberta Health Services (AHS). Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2025. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 V20).

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-cell lymphoma: NCCN evidence blocks; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022.

Mit G-BA Beschluss vom 21. Juli 2016 wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom festgestellt. Temsirolimus wird daher nicht als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Aus der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und GLA geht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auch weitere Therapieoptionen weiterhin einen Stellenwert besitzen.

Für Lenalidomid als Monotherapie lässt sich aus den vorliegenden Leitlinien und weiterführender Literatur keine eindeutige Therapieempfehlung ableiten. Eine Lenalidomid-Monotherapie kommt jedoch entsprechend des deutschen Versorgungskontextes als Therapieoption in Betracht.⁵

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

Aus den vorgenannten Einschränkungen zur Anwendung der zugelassenen bzw. im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähigen Therapieoptionen ergibt sich, dass anhand dieser Therapieoptionen eine individualisierte Therapie aller vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben bzw. für relevante Patientengruppen diese Therapieoptionen nicht in Betracht kommen.

Zudem kommen die genannten Behandlungsoptionen bei Erwachsenen mit mehr als einer Vortherapie gegebenenfalls nicht mehr in Betracht, sofern bereits ein Einsatz in einer früheren Therapielinie erfolgt ist.

In den vorliegenden Leitlinien und der weiterführenden Literatur werden folgende weitere individualisierte Behandlungsoptionen empfohlen, welche zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und für die maßgeblich Evidenz aus einarmigen Studien vorliegt:

- Lenalidomid + Rituximab⁶

⁵ Onkopedia-Leitlinie der DGHO, Mantelzell-Lymphom, Stand Juni 2023, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/>

⁶ Wang M et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):716-23.

- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^{7,8}
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)⁹

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass Lenalidomid aufgrund höherer Ansprechraten patientenindividuell auch in Kombination mit Rituximab eine relevante Behandlungsoption darstellt.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau ist festzustellen, dass die zulassungüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl der vorgenannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung von Vortherapie, Ansprechen und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.

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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, konnten vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

⁷ Robak T et al; LYM-3002 investigators. 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 Nov;19(11):1449-1458.

⁸ Fisher RI et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24(30):4867-74.

⁹ Visco C et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 2013;31(11):1442-9.

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer aus Gründen der klinischen Relevanz die Ergebnisse der nicht-kontrollierten Zulassungsstudie ACE-LY-004 dar.

Studie ACE-LY-004

Bei der Studie ACE-LY-004 handelt es sich um eine einarmige, abgeschlossene Phase-II-Studie, die vom 2. März 2015 bis zum 4. Dezember 2020 in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt wurde. In die Studie wurden 124 Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Mantelzelllymphom eingeschlossen, die zwischen einer und fünf Vortherapien erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Therapie mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor (BTK-, PI3K- oder SYK-Inhibitor) oder einem BCL-2-Inhibitor erhalten haben. Es wurden im Dossier die Auswertungen des finalen Datenschnitts vom 4. Dezember 2020 dargelegt.

Fazit:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ACE-LY-004 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib als Monotherapie geeignet. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von verschiedenen Rituximab-haltigen Immunchemotherapien, Lenalidomid (mit oder ohne Rituximab) und Ibrutinib als Monotherapie bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie ACE-LY-004 vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ACE-LY-004 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib als Monotherapie geeignet. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, ist somit nicht belegt.

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 vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet.

Die wesentlichen Unsicherheiten resultieren aus vermutlich fehlenden Verlaufsergebnissen in den Daten zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine zweite Therapielinie erhalten sowie dem begrenzten Beobachtungszeitraum der Daten. Die Daten beziehen sich ausschließlich auf den Zeitraum von 2020 bis 2023. Des Weiteren ist der Einsatz von BTK-Inhibitoren in der ersten Therapielinie in den letzten Jahren angestiegen, wodurch mit einem sinkenden Anteil von Patientinnen und Patienten in der zweiten Therapielinie, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, zu rechnen ist.

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: 12. November 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).

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

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

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 rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von				
<i>Bendamustin + Rituximab^{10,11}</i>				
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 <u>Ab Zyklus 8 (ggfs. Erhaltung):</u> 1 x alle 56 Tage	6,0 3,0	1	9,0
<i>Lenalidomid</i>				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus	13,0	21	273
<i>Lenalidomid + Rituximab^{12,13}</i>				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus ¹²	12,0 ¹³	21	252
Rituximab	<u>Zyklus 1</u> ¹²	1,0 – 5,0	1 - 4	4,0 – 8,0

¹⁰ 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

¹¹ 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 StL NHL7-2008 MAINTAIN trial); Meeting Abstract: 2018 ASCO Annual Meeting I; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7515

¹² Wang et al.; Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):716-23

¹³ Leonard et al.; AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1188-1199

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus - <u>Zyklen 2-5</u> ¹³ 1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus			
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</i> ¹⁴				
Rituximab	<u>Zyklus 1-8:</u> 1 x an Tag 0 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
	<u>ab Zyklus 9:</u> ggfs. Erhaltung alle 56 Tage	3,5	1	3,5
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
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> ^{15,16}				
Bortezomib	4 x an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	4	24,0 - 32,0

¹⁴ Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 29.08.2025)

¹⁵ Robak et al; LYM-3002 investigators. 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 Nov;19(11):1449-1458.

¹⁶ Fisher et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24(30):4867-74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17001068.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	1 x an Tag 0 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
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)^{17,18}</i>				
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	<u>Zyklus 1:</u> 1,0	<u>Zyklus 1:</u> 4	<u>Zyklus 1:</u> 4
	<u>Ab Zyklus 2 für die Zyklen 4-6:</u> 1 x an Tag 2 eines 28-Tage Zyklus ¹⁸	<u>Zyklus 2 - 5:</u> 4,0	<u>Zyklus 2 - 5:</u> 1	<u>Zyklus 2 - 5:</u> 4,0
Bendamustin	2 x an Tag 2 und 3 ¹⁸ bzw. Tag 1 und 2 ¹⁷ eines 28-Tage Zyklus	4,0 – 6,0	2	8,0 – 12,0
Cytarabin	3 x an Tag 2, 3, 4 ¹⁸ bzw. Tag 1, 2 und 3 ¹⁷ eines 28-Tage Zyklus	4,0 – 6,0	3	12,0 – 18,0

¹⁷ McCulloch R et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy; Br J Haematol. 2020 May;189(4):684-688

¹⁸ Visco et al.; Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 2013 Apr 10;31(11):1442-9

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)¹⁴</i>				
Fludarabin	3 x an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage Zyklus	4,0	3	12,0
Cyclophosphamid	3 x an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage Zyklus	4,0	3	12,0
Mitoxantron	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	4,0	1	4,0
Rituximab	1 x an Tag 0 eines 28-Tage Zyklus	4,0	1	4,0
<i>Ibrutinib</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

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).¹⁹

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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg

¹⁹ 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von					
<i>Bendamustin + Rituximab^{10,11}</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
<i>Lenalidomid</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
<i>Lenalidomid + Rituximab^{12,13}</i>					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0 – 8,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg - 8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)¹⁴</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8,0	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
				11,5	11,5 x 500 mg + 34,5 x 100 mg
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) ¹⁴	2,0 mg	1 x 2 mg	8,0	8,0 x 2 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednison (p.o.)	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40,0	80,0 x 50 mg
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^{15,16}					
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
R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)^{17,18}					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg - 6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
Bendamustin	70 mg/m ² = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 2 x 25 mg	8,0 – 12,0	8,0 x 100 mg + 16,0 x 25 mg - 12,0 x 100 mg + 24,0 x 25 mg
Cytarabin	500 ¹⁷ mg/m ² = 1 528 mg - 800 ¹⁸ mg/m ² = 1 528 mg	955 mg - 1 528 mg	1 x 1 000 mg - 1 x 2 000 mg	12,0 – 18,0	12,0 x 1 000 mg - 18,0 x 1 000 mg - 12,0 x 2 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					- 18,0 x 2 000 mg
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)¹⁴</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Fludarabin	25 mg/m ² = 47,8 mg	47,8 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Cyclophosphamid	200 mg/m ² = 382 mg	382 mg	1 x 500 mg	12,0	12,0 x 500 mg
Mitoxantron	8 mg/m ² = 15,3 mg	15,3 mg	1 x 20 mg	4,0	4 x 20 mg
<i>Ibrutinib</i>					
Ibrutinib	560 mg	560 mg	1 x 560 mg	365	365 x 560 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 €
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 €

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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Bortezomib 2,5 g	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 2 000 mg	1 KII	70,38 €	1,77 €	2,80 €	65,81 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €
Cytarabin 2 000 mg	1 IIL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Cytarabin 1 000 mg	1 IIL	44,21 €	1,77 €	1,56 €	40,88 €
Doxorubicin 100 mg ²⁰	1 IFK	285,79 €	1,77 €	21,71 €	262,31 €
Fludarabin 50 mg	5 KII	550,85 €	1,77 €	25,60 €	523,48 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €
Ibrutinib 560 mg	28 FTA	7 670,29 €	1,77 €	0,00 €	7 668,52 €
Lenalidomid 25 mg ²⁰	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 20 mg ²⁰	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Mitoxantron 20 mg	1 IFK	235,57 €	1,77 €	10,64 €	223,16 €
Prednison 50 mg ²⁰	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 50 mg ²⁰	10 TAB	23,19 €	1,77 €	0,94 €	20,48 €
Prednison 20 mg ²⁰	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 ¹⁴	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	84,18 €	1 691,39 €
Rituximab 100 mg ¹⁴	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

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

²⁰ Festbetrag

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 5a SGB 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.²¹

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

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 volumäglich 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

²¹ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

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 Applikationsgefäß 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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 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 29. 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 beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. 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	26. November 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	4. April 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