



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-
Lymphom, keine BTKi Vortherapie, rezidiert oder
refraktär, Monotherapie)

Vom 18. Dezember 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren.....	35
1.	Unterlagen des Stellungsverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	42
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	64
5.3	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	70
5.4	Stellungnahme der DGHO, GLA.....	79
D.	Anlagen	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	92
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Anwendungsgebietes 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 vorgetragene 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),
- VRCAP (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 rezidierten 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, Temozolimumus 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 ordnungsfähig.

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.

Mit G-BA Beschluss vom 21. Juli 2016 wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber Temozolimumus bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom festgestellt. Temozolimumus 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

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.

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
- 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 festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den

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.

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 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.

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 Verlaufereignissen 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				
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	6,0	1	9,0
	<u>Ab Zyklus 8 (ggfs. Erhaltung):</u> 1 x alle 56 Tage	3,0		
<i>Lenalidomid</i>				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus	13,0	21	273

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Lenalidomid + Rituximab</i> ^{12,13}				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus ¹²	12,0 ¹³	21	252
Rituximab	<u>Zyklus 1</u> ¹² 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	1,0 – 5,0	1 - 4	4,0 – 8,0
<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

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

¹⁴ 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
<i>VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^{15,16}</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 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

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.

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
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
<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

¹⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von					
<i>Bendamustin + Rituximab</i> ^{10,11}					
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</i> ^{12,13}					
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)</i> ¹⁴					
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	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/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	(max. 2 mg) ¹⁴				
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> ^{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
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</i> ^{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 €
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 €

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					
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; IIL = 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 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

²⁰ Festbetrag

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.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 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.

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.

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

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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, rezidiert oder refraktär, Monotherapie)

Vom 18. Dezember 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. Dezember 2025 (BAnz AT 13.01.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib gemäß dem Beschluss vom 18. Dezember 2025 (Mantelzell-Lymphom, autologe Stammzelltransplantation ungeeignet, Erstlinie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Acalabrutinib

Beschluss vom: 18. Dezember 2025
In Kraft getreten am: 18. Dezember 2025
BAnz AT 26.01.2026 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Mai 2025):

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

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-90) und dem Addendum (G25-33), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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

circa 220 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bendamustin + Rituximab</i>	
Bendamustin	6 148,05 €
Rituximab	16 151,40 € - 24 227,10 €
<i>Gesamt</i>	<i>22 299,45 € - 30 375,15 €</i>
<i>Lenalidomid</i>	
Lenalidomid	464,40 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>	
Lenalidomid	428,68 €
Rituximab	10 767,60 € - 21 535,20 €
<i>Gesamt</i>	<i>11 196,28 € - 21 963,88 €</i>
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</i>	
Rituximab	21 714,40 € - 31 214,46 €
Cyclophosphamid	526,48 €
Doxorubicin	2 098,48 €
Vincristin	280,32 €
Prednison	123,24 €
<i>Gesamt</i>	<i>24 742,92 € - 34 242,98 €</i>
<i>VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</i>	
Rituximab	16 151,40 € - 21 535,20 €
Bortezomib	4 208,16 € - 5 610,88 €
Cyclophosphamid	394,86 € - 526,48 €
Doxorubicin	1 573,86 € - 2 098,48 €
Prednison	149,70 € - 190,66 €
<i>Gesamt</i>	<i>22 477,98 € - 29 961,70 €</i>
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</i>	
Rituximab	10 767,60 € - 16 151,40 €
Bendamustin	3522,84 € - 5305,14 €
Cytarabin	490,56 € - 1 299,06 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Gesamt</i>	14 781,00 € - 22 755,60 €
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)</i>	
Rituximab	10 857,20 €
Fludarabin	1 270,32 €
Cyclophosphamid	149,52 €
Mitoxantron	892,64 €
<i>Gesamt</i>	13 169,68 €
<i>Ibrutinib</i>	
Ibrutinib	99 964,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<i>Bendamustin + Rituximab</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	6	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	6 - 9	6,0 – 9,0	600 € - 900 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1 – 4	4,0 – 8,0	400 € - 800 €
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	8,0 – 11,5	800 € - 1 150 €

	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
<i>VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	4	6,0 – 8,0	2 400 € - 3 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € - 800 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € - 800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € - 800 €
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €

Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	800 € - 1 200 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	4,0 – 6,0	1 200 € - 1 800 €
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)</i>					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	4,0	1 200€
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	4,0	1 200€
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Dezember 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 26.01.2026 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Acalabrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. November 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, keine BTKi Vortherapie, rezi



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, keine BTKi Vortherapie, rezidiert oder refraktär, Monotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Acalabrutinib
- **Handelsname:** Calquence
- **Therapeutisches Gebiet:** Mantelzell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-01-D-1210

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO;

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. (Stand: 16.06.2025)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 443,65 kB)

Modul 2

(PDF 625,43 kB)

Modul 3

(PDF 1,26 MB)

Modul 4

(PDF 1,79 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1235/>

01.10.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 592,63 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Acalabrutinib (Calquence)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) und
- Ibrutinib

Stand der Information: April 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 481,86 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,06 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Acalabrutinib - 2025-07-01-D-1210*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. November 2025 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Acalabrutinib

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.10.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.10.2025
Lilly Deutschland GmbH	21.10.2025
DGHO, GLA	23.10.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Fiore	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Heisser	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hr. Dr. Kirschner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Rechsteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Bienert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, GLA						
Hr. Prof. Dr. Dreyling	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Scholz	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence®) Vorgangsnummer 2025-07-01-D-1210
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB1 V Stellung zu der am 01.10.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Acalabrutinib (1). Im neuen Anwendungsgebiet ist Acalabrutinib (Calquence®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL indiziert, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden (2).</p> <p>Da keine für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz vorliegt, ist eine formale Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT für die Zielpopulation nicht möglich.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Das MCL ist eine seltene, hochmaligne Krebserkrankung des lymphatischen Systems. Trotz Fortschritten in der Therapie gilt das MCL als unheilbare Erkrankung, die eine insgesamt ungünstige Prognose aufweist. Für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ohne vorherige BTKi-Therapie stehen prinzipiell eine Reihe von Therapieoptionen zur Verfügung, deren Einsatz jedoch häufig durch Nebenwirkungen oder eingeschränkte Wirksamkeit limitiert ist. Durch die Zulassung von Acalabrutinib im neuen Anwendungsgebiet wird das Spektrum der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, erweitert und der therapeutische Bedarf in diesem Kollektiv adressiert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Zur besseren Lesbarkeit werden alle Abkürzungen am Ende des Dokuments erläutert

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch jüngere Studienergebnisse (3, 4), darauf basierende Therapieempfehlungen (5, 6) und Zulassungen (7) ist insgesamt davon auszugehen, dass BTKi-basierte Therapien die bislang etablierten Erstlinientherapien im MCL großenteils ersetzen werden. In der Konsequenz wird der Anteil an Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor noch nicht mit einem BTKi behandelt wurden, stark rückläufig sein.</p> <p>Acalabrutinib: Evidenz aus der Studie ACE-LY-004</p> <p>Acalabrutinib ist ein oraler, hochwirksamer, selektiver und kovalenter BTKi der zweiten Generation, der seit 2020 bereits zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie zugelassen ist. Im neuen Anwendungsgebiet, als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in der Studie ACE-LY-004 untersucht, einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II-Studie. Aufgrund des nicht-randomisierten Designs erfüllt die Studie nicht die Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT. Folglich wird aus formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie ACE-LY-004 wurden im Dossier zur frühen Nutzenbewertung präsentiert und der medizinische Nutzen beschrieben. Zur Übersicht wird die Zusammenfassung nachfolgend erneut dargestellt.</p> <p>In der Gesamtschau zeigten sich folgende Effekte einer Therapie mit Acalabrutinib:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bis zum Datenschnitt (Abschlussanalyse 54-Monate nach Einschluss des letzten Teilnehmers) waren unter Acalabrutinib 47,6% der Patient:innen verstorben, bei 68,5% war ein PFS-Ereignis aufgetreten. Die mediane	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebenszeit bzw. Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug 59,2 Monate bzw. 22,0 Monate. Die Überlebensrate betrug 86,8% nach 12 Monaten, 72,4% nach 24 Monaten, 60,5% nach 36 Monaten und 52,4% nach 48 Monaten.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Ansprechrate auf Acalabrutinib betrug 81,5%. Nahezu die Hälfte der Patient:innen zeigten ein vollständiges Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 28,6 Monate.• Basierend auf den Ergebnissen des EORTC QLC-C30 konnte im Studienverlauf die überwiegend niedrige Symptomlast als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten werden.• Schwere UE mit CTCAE Grad 3-4 traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 62,9% der Patient:innen und schwere UE mit CTCAE-Grad 5 bei 3,2% der Patient:innen auf. Bei 50,0% der Patient:innen trat ein SUE auf. Bei 12,1% der Patient:innen kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE. Insgesamt waren die häufigsten beobachteten UE (u.a. Kopfschmerzen, Diarrhö, Fatigue, Husten, Myalgie und Übelkeit) konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. <p>Fazit</p> <p>Da keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz vorliegt, ist eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT für die Zielpopulation formal nicht möglich.</p> <p>Die beobachteten Wirksamkeitseffekte übertreffen die in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen ohne moderne Therapieoptionen beschriebenen Effekte deutlich. Die unter Acalabrutinib beobachtete Dauer des Ansprechens von im Median mehr als 2 Jahren übersteigt die in der Literatur berichtete mediane Dauer des Gesamtüberlebens in vergleichbaren</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiesituationen ohne BTKi-Therapie. In der Studie ACE-LY-004 bestätigte sich ferner das bekannte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib.</p> <p>Insgesamt stellt Acalabrutinib eine hochwirksame Therapieoption dar, mit starken Effekten auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben. Acalabrutinib ermöglicht ein dauerhaftes und klinisch bedeutsames Ansprechen, erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aufrecht und weist insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Acalabrutinib erweitert das Spektrum der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, und adressiert den therapeutischen Bedarf in diesem Kollektiv an Patient:innen.</p> <p>Im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme wird auf folgende Aspekte im Detail eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet• Aktualisierung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6, 1ff	<p>Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die zVT wurde am 08.04.2025 vom G-BA wie folgt angepasst:</p>	<p>Die Evidenz zum Therapiestandard bei der Behandlung des rezidierten 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.</p> <p>Für Erwachsene mit rezidiertem 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.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib</p> <table border="1" data-bbox="309 579 1153 829"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 579 728 614">Indikation</th> <th data-bbox="728 579 1153 614">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 614 728 829">erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden</td> <td data-bbox="728 614 1153 829"> individualisierte Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e ▪ VRCAP ▪ R-BAC ▪ R-FCM^e ▪ Ibrutinib </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p><small>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</small></p> <p>Position von AstraZeneca:</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e ▪ VRCAP ▪ R-BAC ▪ R-FCM^e ▪ Ibrutinib 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aus der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und GLA geht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auch weitere Therapieoptionen weiterhin einen Stellenwert besitzen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e ▪ VRCAP ▪ R-BAC ▪ R-FCM^e ▪ Ibrutinib 					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die aktualisierte zVT spiegelt nicht den Behandlungsstandard in der vorliegenden Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und Leitlinien wider. Die Therapie bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL hat sich in den letzten Jahren geändert. Sie richtet sich vor allem nach der Art und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie.</p> <p>Für Patient:innen, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, ist der regelhafte Behandlungsstandard Ibrutinib. Die anderen vom G-BA genannten Optionen sind in der Therapiesituation des rezidivierten oder refraktären MCL ohne BTKi-Vorthherapie von nachrangiger Bedeutung gegenüber Ibrutinib und stellen somit aus Sicht von AstraZeneca nicht die zVT dar.</p> <p>Bei Patient:innen, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, ist Ibrutinib sowohl bei Frührezidiv (8, 9) als auch bei Spätrezidiv (10) überlegen und die erste empfohlene Therapie der Wahl, sowohl in nationalen (5) als auch in internationalen Leitlinien (6, 11, 12). In der jüngst aktualisierten Leitlinie der ESMO wird eine BTKi-Therapie (mit oder ohne Venetoclax) für Patient:innen, die in der Erstlinie eine Immunochemotherapie erhalten haben, sowohl für frühe als auch späte Rezidive als Zweitlinientherapie empfohlen (zudem zu bevorzugen gegenüber dem Einsatz in späteren Therapielinien) (6).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien und der weiterführenden Literatur werden folgende weitere individualisierte Behandlungsoptionen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine relevante Rolle für die Bestimmung der zVT kommt ferner dem BCL-2 Hemmer Venetoclax zu, für den in Kombination mit Ibrutinib bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL kürzlich im Rahmen der RCT SYMPATICO eine Verbesserung im PFS gegenüber einer Monotherapie mit Ibrutinib gezeigt werden konnte (13). Entsprechend wird Venetoclax in der aktualisierten ESMO-Leitlinie, die auch bereits die zuletzt veröffentlichten Ergebnisse der Phase 3-SYMPATICO-Studie berücksichtigt, als möglicher Kombinationspartner zur BTKi-Therapie empfohlen (6); auch in der DGHO-Leitlinie (aktuell gültige Version, Stand Juni 2023) wurde Venetoclax bereits benannt (5). Ibrutinib ist in der vorliegenden Therapiesituation als Einzelsubstanz zugelassen. Die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax ist bislang nicht zur Behandlung des MCL zugelassen.</p> <p>In der Gesamtschau stellt Ibrutinib die zVT für Patient:innen dar, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, unter Berücksichtigung der neuesten Phase 3-Studiendaten und im Kontext des §6 Abs 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV gegebenenfalls auch in Kombination mit Venetoclax.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>empfohlen, welche zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und für die maßgeblich Evidenz aus einarmigen Studien vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomid + Rituximab - VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) - R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass Lenalidomid aufgrund höherer Ansprechraten patientenindividuell auch in Kombination mit Rituximab eine relevante Behandlungsoption darstellt.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende 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.</p> <p>Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl der vorgenannten Therapieoptionen als zweckmäßige</p>

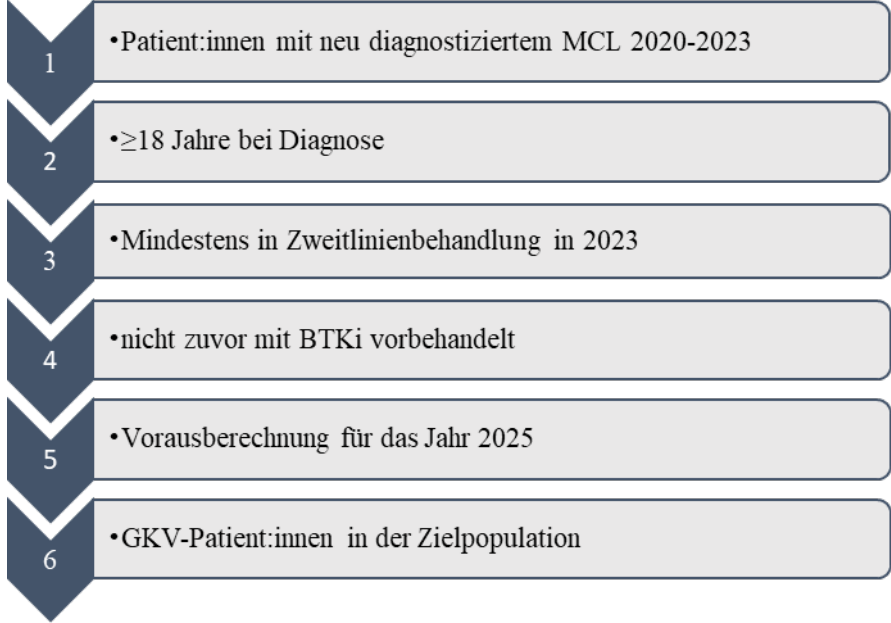
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Ibrutinib^a</p> <p>^a ggf. auch in Kombination mit Venetoclax.</p>	<p>Vergleichstherapie bestimmt. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung von Vortherapie, Ansprechen und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.</p>
S.II.7, 24ff	<p>Aktualisierung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation</p> <p>Anmerkung IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die im Dossier gemachten Angaben durch Verwendung eines nicht geeigneten Anteilwertes für diejenigen Patient:innen, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, unsicher seien. Die Angaben stellten aufgrund des methodischen Vorgehens und auf Basis der vom pU eingereichten Quellen eine Unterschätzung dar.</p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden aktualisierte Angaben zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation basierend auf einer</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Die wesentlichen Unsicherheiten resultieren aus vermutlich fehlenden Verlaufereignissen 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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>individuellen Anfrage beim ZfKD dargestellt, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht verfügbar waren. Dabei werden oben genannte Anmerkungen des IQWiG bestmöglich adressiert.</p> <p><i>Methodik</i></p> <p>Im Rahmen einer individuellen Anfrage an das RKI wurde anhand des klinischen Datensatzes die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation der erwachsenen Patient:innen mit MCL bestimmt, die sich mindestens in einer Zweitlinientherapie befinden und nicht zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Ab dem Diagnosejahr 2020 enthält der Datensatz des ZfKD Informationen zum Krankheitsverlauf und detaillierte Angaben zur Therapie (tumorbezogene Operationen, Strahlentherapie, systemische Therapie), die auch die Behandlung im weiteren Krankheitsverlauf abdecken (,klinischer Datensatz'). Auch die Entscheidung für ein Vorgehen, bei dem zunächst auf eine tumorbezogene Therapie verzichtet wird, kann im klinischen Datensatz dokumentiert werden. Für weitere Details wird auf die Angaben des RKI verwiesen (14).</p> <p>In der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (siehe auch nachfolgende Ausführungen) stellt die dadurch ermittelte Anzahl die bestverfügbare Annäherung dar. Die</p>	<p>zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, zu rechnen ist.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herleitung der Zielpopulation ist in Abbildung 1 dargestellt und wird im nachfolgenden Ergebnissteil weiter erläutert.</p>  <p>Abbildung 1. Schrittweise Herleitung der Zielpopulation</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisse</i></p> <p>In Schritt 1 wurden alle Patient:innen in der ZfKD Datenbank mit neu diagnostiziertem MCL (ICD-10 C83.1) zwischen 01.01.2020 und 31.12.2023 selektiert. Dieser Schritt bildet den maximal verfügbaren Zeitraum ab, da Daten im klinischen Datensatz erst ab dem Jahr 2020 verfügbar sind, und das Jahr 2023 dem jüngsten verfügbaren Datenjahr entspricht. Insgesamt wurden 4.651 Patient:innen mit neu diagnostiziertem MCL im genannten Zeitraum identifiziert (Tabelle 1). Basierend auf den Angaben zur Qualitätskontrolle des RKI ist insgesamt von einer sehr hohen Vollständigkeit und geringen Unsicherheit bei der Erfassung der Anzahl auszugehen (15).</p> <p>In Schritt 2 wurden entsprechend der zugelassenen Indikation auf erwachsene Patient:innen eingeschränkt. Es ergibt sich keine Änderung für die Anzahl der in Schritt 1 ermittelten Patient:innen. Am ZfKD liegen keine flächendeckenden Daten zu Krebserkrankungen bei Kindern vor (15). Da MCL vor allem ältere Menschen betrifft, ergibt sich dadurch eine sehr geringe Unsicherheit.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Schritt 3 wurde die Anzahl derjenigen Patient:innen aus Schritt 2 ermittelt, für die im letzten verfügbaren Datenjahr 2023 mindestens eine Zweitlinienbehandlung für MCL dokumentiert wurde (d.h. von all denjenigen Patient:innen mit Neudiagnose zwischen 2020-2023 wurden diejenigen mit Start einer Zweit- oder Drittlinienbehandlung oder noch nachfolgender Therapielinien in 2023 selektiert). Insgesamt wurden 311 Patient:innen identifiziert, die sich mindestens in einer Zweitlinientherapie befunden haben. Laut Angaben des RKI ist eine Behandlungseinrichtung gesetzlich dazu verpflichtet, neben der Erstdiagnose bestimmte Ereignisse, einschließlich Beginn oder Ende einer Therapie, an das zuständige Krebsregister zu melden. Hat kein meldepflichtiges Ereignis stattgefunden, erfolgt auch keine Meldung an das Krebsregister bzw. keine Übermittlung vom Krebsregister an das ZfKD. Im Datensatz kann jedoch nicht unterschieden werden, ob eine Therapie oder ein Ereignis nicht stattgefunden hat oder nicht gemeldet wurde. Aufgrund fehlender Erfahrungswerte ergibt sich eine Unsicherheit in diesem Schritt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Schritt 4 erfolgte die Ermittlung des Anteils an Patient:innen, die nicht zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Insgesamt wurden 249 Patient:innen identifiziert, die sich mindestens in einer Zweitlinientherapie befunden haben und nicht zuvor mit einem BTKi behandelt wurden (Behandlung mit BTKi in der aktuellen Therapielinie war erlaubt).</p> <p>In Schritt 5 wurde zur Vorausberechnung für das Jahr 2025 die Rate an Patient:innen in der Zielpopulation pro 100.000 Einwohner:innen in Deutschland für das Jahr 2023 mit der zum Stichtag 30.06.2025 in Deutschland lebenden Anzahl an Personen multipliziert (16). Es ergeben sich ebenfalls 249 Patient:innen in der Zielpopulation (17).</p> <p>In Schritt 6 wurde unter Verwendung eines GKV-Anteils von 89,1% (basierend auf aktuellen Angaben der KM1 Statistik (16, 18)) die Anzahl der Patient:innen in der GKV ermittelt. Es ergeben sich 222 Patient:innen in der Zielpopulation (17).</p>	

Tabelle 1. Schrittweise Herleitung der Zielpopulation basierend auf der individuellen Abfrage an das ZfKD 2025

Schritt	Population	Anzahl	Quelle
1	Patient:innen mit neu diagnostiziertem MCL 2020-2023	4651	ZfKD 2025 (19)
2	≥18 Jahre bei Diagnose	4651	ZfKD 2025 (19)
3	Mindestens in Zweitlinienbehandlung in 2023	311	ZfKD 2025 (19)
4	Nicht zuvor mit BTKi behandelt	249	ZfKD 2025 (19)
5	Vorberechnung für 2025	249	ZfKD 2025 (19) Stat. Bundesamt (16) AstraZeneca GmbH (17) Stat. Bundesamt (16)
6	GKV-Anteil (89,1%)	222	BMG (18) AstraZeneca GmbH (17)

Unsicherheit aufgrund sich veränderter Therapielandschaft

Die Angaben unterliegen der Limitation, dass die aktuelle Entwicklung der Therapielandschaft nicht abgebildet werden konnte. Insbesondere durch die Ergebnisse der Studien TRIANGLE (Publikation vom 25.5.2024) (3) und ECHO (Publikation vom 01.05.2025) (4) ist davon auszugehen, dass BTKi-haltige Therapieregime in der Erstlinie die Standardtherapie darstellen werden:

- In der TRIANGLE-Studie wurde gezeigt, dass die Zugabe von Ibrutinib zur Immunochemotherapie dem bisherigen Standard

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Immunochemotherapie gefolgt von ASCT im Überleben ohne Therapieversagen (Failure Free Survival) überlegen ist. Die Studie etablierte einen neuen Therapiestandard für Patient:innen in der Erstlinienbehandlung, die für eine ASCT infrage kommen, indem es die ASCT für die meisten Patient:innen durch die Behandlung mit Ibrutinib ersetzt. Das Therapieregime ist zugelassen (20) wird bereits in aktuellen Leitlinien empfohlen (5, 6) und nimmt einen relevanten Stellenwert in der Versorgung ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die ECHO-Studie zeigte, dass die Zugabe von Acalabrutinib zu BR das PFS im Vergleich zu BR statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert, bei gutem Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse machen das ECHO-Regime zu einem potenziellen neuen Behandlungsstandard für Patient:innen, die nicht für eine ASCT geeignet sind. Das ECHO-Regime ist zugelassen (7) und bereits in Leitlinien empfohlen (6). <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die BTKi in der Erstlinientherapie des MCL aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit die gegenwärtigen Therapien ersetzen werden. Folglich ist perspektivisch von einem sehr geringen Anteil (<5%) an Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ohne BTKi-Vorthherapie auszugehen. Die hier erfolgte Ermittlung des Anteils an Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>nicht mit einem BTKi behandelt wurden, stellt entsprechend eine Überschätzung dar.</p> <p>Tabelle 2. Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="291 657 1173 1046"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 657 546 823">Bezeichnung der Zielpopulation</th> <th data-bbox="546 657 846 823">Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)</th> <th data-bbox="846 657 1173 823">Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 823 546 1046">Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden</td> <td data-bbox="546 823 846 1046">249</td> <td data-bbox="846 823 1173 1046">222</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Basierend auf einer individuellen Abfrage an das ZfKD liegen aktualisierte Angaben zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation vor. Insgesamt ergeben sich 249 Patient:innen in der Zielpopulation sowie 222 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.</p>	Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)	Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	249	222	
Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)						
Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	249	222						

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant (Autologe Stammzelltransplantation)
BCL-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom-2)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BR	Bendamustin+Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse) [nach MedDRA]
d.h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EORTC QLC-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
ESMO	European Society for Medical Oncology
ff	Folgende [Seiten]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International- Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KM1 Statistik	Amtliche Monatsstatistik
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
R-BAC	Rituximab+Bendamustin+Cytarabin
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Predniso(lo)n

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-FCM	Rituximab+Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron
RKI	Robert Koch-Institut
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VRCAP	Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 2090. 2025.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juli 2025]. 2025.
3. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-306.
4. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025;101200jco2500690.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. 2023.
6. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025.
7. AstraZeneca. Calquence plus chemoimmunotherapy approved in the EU as first and only BTK inhibitor for 1st-line mantle cell lymphoma. 2025. Aufgerufen am: 13.10.2025. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/calquence-combination-approved-in-eu-for-1l-mcl.html>.
8. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8.
9. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021;35(3):787-95.
10. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I, Mirandola M, Smedby KE, Tisi MC, et al. Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study. *Blood*. 2024;144(9):1001-9.
11. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024;204(1):108-26.
12. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas (Version 3.2025). 2025.

13. Wang M, Jurczak W, Trneny M, Belada D, Wrobel T, Ghosh N, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2025;26(2):200-13.
14. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Informationen zum klinischen Datensatz. 2025. Aufgerufen am: 20.10.2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/Informationen_datensatz/klinischer_datensatz/klinischer_datensatz_node.html.
15. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
16. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung im 2. Quartal 2025 konstant geblieben. 2025. Aufgerufen am: 13.10.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>.
17. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Acalabrutinib. 2025.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2025. 2025.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datensatz des ZfKD auf Basis der klinischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023. [Stand: 24.06.2025]. 2025.
20. Johnson & Johnson. European Commission approves IMBRUVICA® (ibrutinib) as the first targeted therapy for patients with previously untreated mantle cell lymphoma who would be eligible for autologous stem cell transplant. [Stand: 23.07.2025]. 2025. Aufgerufen am: 20.10.2025. Verfügbar unter: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-approves-imbruvica-ibrutinib-as-the-first-targeted-therapy-for-patients-with-previously-untreated-mantle-cell-lymphoma-who-would-be-eligible-for-autologous-stem-cell-transplant>.

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20.10.2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence®) Mantelzell-Lymphom (MCL) (Vorgangsnummer 2025-07-01-D-1210)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.10.2025 veröffentlichte der G-BA eine Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Acalabrutinib [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung Acalabrutinib (Calquence®) betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-lymphom (MCL), die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Acalabrutinib Stellung zu beziehen.</p> <p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>BMS weist darauf hin, dass das PFS in der Indikation MCL als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wird.</p> <p>In klinischen Studien im gesamten Onkologiebereich wird das PFS – neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate – von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [3, 4]. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität und umfasst die Ereignisse „Tod“ und „Progression“. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten führt zudem aus, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [3].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt es sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, das direkte Auswirkungen auf den Alltag und die weitere Behandlung hat. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 bestätigte, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [5]. Eine weitere Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 belegt den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität sowie einem verbesserten Gesundheitszustand [6].</p> <p>Ein wichtiges Therapieziel beim MCL besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich hinauszuzögern und damit Folgetherapien zu vermeiden, um den Patient:innen eine möglichst lange therapiefreie Zeit zu ermöglichen. Dieses Ziel wird von der Scientific Advisory Group (SAG) des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Product for Human Use; CHMP) ausdrücklich unterstützt [7]. Der Endpunkt PFS erfasst den Zeitpunkt der Krankheitsprogression und erlaubt daher frühere Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie im Vergleich zum Gesamtüberleben [8]. Da das PFS prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf der Patient:innen ist, wird das PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als sehr relevant eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verlängerung des PFS einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überleben hat und – aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen – als patientenrelevant betrachtet werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-90>.
2. AstraZeneca AB. Calquence [online]. 07.2025 [Zugriff: 06.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 18. November 2023. [Zugriff: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
4. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 06.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
5. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004). Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer; 91(3):504-11.
6. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014). Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Economics Review; 4(1):2.
7. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib/Calquence [®] D-1209 + D-1210
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Straße 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg v.d.H.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Die vorliegende Stellungnahme adressiert die zwei IQWiG-Nutzenbewertungen von Acalabrutinib im Anwendungsgebiet des Mantelzelllymphoms (MCL).</i></p> <p>Am 01. Oktober 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertungen gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Acalabrutinib (Calquence®) durchgeführt wurde.</p> <p>Der Wirkstoff Acalabrutinib ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL) zugelassen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind (Verfahren 2025-07-01-D-1209), sowie als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden (Verfahren 2025-07-01-D-1210) [1, 2].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Pirtobrutinib (Jaypirca®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG. Pirtobrutinib ist in der Europäischen Union als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, zugelassen [3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.69 IQWiG-Bericht Nr. 2092	<p>Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (D-1209)</p> <p>Das IQWiG bewertet Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patienten für die Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt. Das gewichtet die negativen Effekte sehr stark. Aus unserer Sicht ist eine differenzierte Betrachtung erforderlich. Die höhere Abbruchrate und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist im Kontext der längeren Therapiedauer und des signifikant verlängerten PFS zu interpretieren. Patienten im Acalabrutinib-Arm verbleiben länger unter Therapie und haben dadurch eine größere „Expositionszeit“ für das Auftreten von UE und damit auch für Therapieabbrüche. Dies ist ein bekannter Effekt bei wirksameren Therapien und sollte bei der Bewertung berücksichtigt werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Acalabrutinib (D-1210) nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Interpretation der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, sowie die unerwünschten Ereignisse sollte im Kontext der längeren Therapiedauer und des verbesserten progressionsfreien Überlebens erfolgen.</p>	
<p>I.9 IQWiG-Bericht Nr. 2090</p>	<p>Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden (D-1210)</p> <p><u>Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Therapie des Mantelzell-Lymphoms (MCL) hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Insbesondere die Einführung kovalenter BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib hat die Versorgungsrealität und die klinische Praxis maßgeblich beeinflusst. Die Auswahl der Vergleichstherapie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sollte daher den aktuellen Stand der Wissenschaft und Versorgung widerspiegeln.</p>	<p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die klassischen Chemotherapie-Regime (z.B. R-CHOP, R-FCM) sind nicht mehr zeitgemäß und werden nur noch in Einzelfällen herangezogen. Diese sind in der klinischen Praxis zunehmend durch zielgerichtete Therapien ersetzt worden, insbesondere Ibrutinib [4].</p> <p>Des Weiteren entspricht eine Lenalidomid-Monotherapie nicht der gängigen medizinischen Praxis. Eine mögliche Therapie von Lenalidomid erfolgt in Kombination mit Rituximab, jedoch wird diese Therapieoption in der Onkopedia-Leitlinie erst in späten Therapielinien empfohlen und ist entsprechend nicht geeignet als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet des MCL ohne vorherige BTKi-Therapie [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib sollten im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als geeignete Vergleichstherapie benannt werden. Chemoimmuntherapieregime und eine Lenalidomid-Monotherapie entspricht nicht mehr der gängigen medizinischen Praxis und sollte nicht als</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aus der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und GLA geht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auch weitere Therapieoptionen weiterhin einen Stellenwert besitzen.</p> <p>Für Lenalidomid als Monotherapie lässt sich aus den vorliegenden Leitlinien und weiterführender Literatur keine eindeutige Therapieempfehlung ableiten. Eine Lenalidomid-Monotherapie</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßige Vergleichstherapie im Zuge einer individualisierten Therapie benannt werden.	<p>kommt jedoch entsprechend des deutschen Versorgungskontextes als Therapieoption in Betracht.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zudem kommen die genannten Behandlungsoptionen bei Erwachsenen mit mehr als einer Vortherapie gegebenenfalls nicht</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mehr in Betracht, sofern bereits ein Einsatz in einer früheren Therapielinie erfolgt ist.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomid + Rituximab - VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) - R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass Lenalidomid aufgrund höherer Ansprechraten patientenindividuell auch in Kombination mit Rituximab eine relevante Behandlungsoption darstellt.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>regelmäßig vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2090. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8897/2025-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Acalabrutinib_D-1210.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2092. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8934/2025-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-1209.pdf
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Pirtobrutinib (Jaypirca®). [online]. (Stand März 2025). 2025. Jaypirca® [Zugriff 15.10.2025]. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024109>
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2023. [Zugriff am: 21.10.2025] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzelllymphom/@@guideline/html/index.html>.

5.4 Stellungnahme der DGHO, GLA

Datum	22. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib, MZL vorbehandelt
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) beim Mantelzell-Lymphom (MZL) und ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit MZL. Acalabrutinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (r/r MZL). Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie, Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td> Individualisierte Therapie - Bendamustin/Rituximab, - Lenalidomid±Rituximab, - R-CHOP - VRCAP - R-BAC - R-FCM - Ibrutinib </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Individualisierte Therapie - Bendamustin/Rituximab, - Lenalidomid±Rituximab, - R-CHOP - VRCAP - R-BAC - R-FCM - Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.</p>			
Subgruppe	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	Individualisierte Therapie - Bendamustin/Rituximab, - Lenalidomid±Rituximab, - R-CHOP - VRCAP - R-BAC - R-FCM - Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung bei Pat. mit r/r MZL erfolgt individualisiert. Sie wird vor allem durch den bisherigen Krankheitsverlauf, die Vortherapien, das Ansprechen auf die Vortherapie und Komorbidität bestimmt. Dem wird die ZVT gereicht. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ACE-LY-004, eine internationale, einarmige Phase-II-Studie zur Monotherapie mit Acalabrutinib. Acalabrutinib wird oral appliziert. • Acalabrutinib führte zu einer Ansprechrate von 81,5%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 22,0 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von fast 5 Jahren. • Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Grad ≥ 3 lag bei 66,1%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignissen bei 12,1%. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie erhält Acalabrutinib den Grad 3 (1 (niedrig) bis 5 - hoch)). <p>Acalabrutinib erweitert das Spektrum der Therapieoptionen beim r/r MZL. Die Zweitgenerations-BTKi sind aufgrund Ihrer größeren Selektivität mit einer geringeren Nebenwirkungsrate, speziell bei kardialen Rhythmusstörungen und Blutungen, belastet. Allerdings liegen Daten zum direkten Vergleich mit anderen Therapieoptionen, insbesondere mit anderen BTK-Inhibitoren, beim MZL nicht vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt klinisch einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.</p> <p>Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [2] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert. Das beeinflusst auch die Therapie beim r/r MZL. Die den aktuellen Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Allgemeinen sollte bei Patienten ohne vorausgegangene BTKi-Therapie eine Therapie mit einem Medikament dieser Substanzklasse eingeleitet werden. - Bei Frührezidiven (POD 24) ist ein Wechsel des Therapiekonzeptes indiziert [3]. Hoch wirksam und nachhaltig ist die CAR-T-Zell-Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel bei dafür geeigneten Pat., d.h. wenn bereits ein BTK-Inhibitor appliziert worden war [4]. - Immunchemotherapie, in Abhängigkeit von Alter und Komorbidität, z. B. R-CHOP, R-Benda, hochdosiertes Cytarabin [1, 5], kann bei späten Rezidiven zum Einsatz kommen, auch wenn diese den oben beschriebenen Strategien unterlegen sind [3]. - Weitere Reservestrategien, aber ggf. nicht spezifisch für das r/r MZL zugelassen, sind Venetoclax [6, 7], Lenalidomid ± Rituximab [8, 9], Bortezomib [10], Tamsitrolimus [11] und Glofitamab [12]. <p>Acalabrutinib ist ein weiterer, oraler, hochselektiver ATP-kompetitiver, nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase. Er wurde zuerst bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen. Daten zu Acabrutinib beim r/r MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: Acalabrutinib beim rezidierten / refraktären Mantelzell-Lymphom ohne BTKi-Vortherapie							
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
ACE-LY-005 [13]	MZL ⁵ , nach Vortherapie mit BTK Inhibitor	-	Acalabrutinib	124	81,5 ⁶	22,0	59,2
¹ N – Anzahl Pat.; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ MZL – Mantelzell-Lymphom; ⁶ Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Dem wird die ZVT gerecht.</p>	<p>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.</p> <p>Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung von Vortherapie, Ansprechen und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte, einarmige Phase-II-Studie ACE-LY-004. Aufgenommen wurden Pat. mit rezidiviertem und Pat. mit refraktärem MZL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten. Die Studie begann am 2. März 2015 und endete am 4. Dezember 2020.</p> <p>Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 68 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 2. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt.</p> <p>Der letzte Datenschnitt erfolgte am 4. Dezember 2020.</p> <p>Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [13].</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fazit:</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>In ACE-LY-004 lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 59,2 Monaten. Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Ansprechrate (ORR) war war primärer Endpunkt von ACE-LY-004. Diese lag mit 81,5% sehr hoch. Die Rate kompletter Remissionen betrug 47,6%.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Vergleich zum Ausgangsbefund (Baseline) zeigte sich unter der Behandlung mit Acalabrutinib ein langfristiger Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 traten bei 66,1% der Pat. auf. Die häufigsten schweren, unerwünschten Ereignisse waren Infektionen (16,9%), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (14,5%), Anämie (11,3%) und Neutropenie (11,3%). Zu den häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade gehörten Kopfschmerzen (38,7%), Diarrhoe (37,9%) und Fatigue (29,8%).</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 12,1%.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4 Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG beschränkt sich im wesentlichen auf Feststellung, dass für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. Diese wurden jetzt durch eine Skala für hämatologische Neoplasien erweitert. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Acalabrutinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.</p> <p>ESMO-MCBS:H Acalabrutinib [14] 3</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Acalabrutinib wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben</u></p> <p>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.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die Prognose von Pat. mit MZL hat sich in den letzten Jahren verbessert. Eine wichtige Rolle spielen dabei die BTK-Inhibitoren, zunächst eingesetzt beim rezidivierten/refraktären MZL und dann in der Erstlinientherapie. Zuletzt wurde Pirtobrutinib bei Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor zugelassen.</p>	<p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Acalabrutinib ist ein weiterer hochwirksamer BTK-Inhibitor. In der Zulassungsstudie ACE-LY-004 führte Acalabrutinib zu hohen Remissionsraten, stabilen Remissionen mit einer langen progressionsfreien Überlebenszeit und langen Gesamtüberlebenszeiten.</p> <p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Patientenpopulation</u></p> <p>Die Patientenpopulation wird sich in den nächsten Jahren ändern. BTK-Inhibitoren werden zunehmend in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. Damit ist unklar, ob und welche Wirksamkeit Acalabrutinib nach BTK-Inhibitor-Vortherapie hat.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist relativ hoch. Bei der CLL führte Acalabrutinib zu weniger Nebenwirkungen als Ibrutinib. Das trifft vermutlich auch auf Pat. mit r/r MZL zu, ist aber formal nicht gezeigt worden. Pat. mit r/r MZL sind aufgrund der intensiveren Vortherapie nicht per se mit der CLL vergleichbar.</p> <p>Acalabrutinib erweitert das Spektrum der Therapieoptionen beim r/r MZL. Daten zum direkten Vergleich mit anderen Therapieoptionen, insbesondere mit anderen BTK-Inhibitoren liegen nicht vor.</p>	<p>zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.</p> <p>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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie ACE-LY-004 vor.</p> <p>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 Mantelzellymphom, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben, ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-095331](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331)
3. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I et al.: Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study". *Blood* 144:1001-1009, 2024. DOI: [10.1182/blood.2023023525](https://doi.org/10.1182/blood.2023023525).
4. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
5. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383
6. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4842)
7. Wang R, Jurczak W, Trneny M et al.: Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 26:200-213, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00682-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00682-X)
8. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17:319-331, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
9. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 373: 1835–1844, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
10. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. [DOI:10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
11. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 27:3822-3829. 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)

12. Phillips TJ, Carlo-Stella, C, Morschhauser F, et al.: Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 43:318-328, 2025. DOI: [10.1200/JCO.23.02470](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02470)
13. Wang M, Rule S, Zinzani PL et al.: Acabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 391:659-667, 2018. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2)
14. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Acalabrutinib (D-1210)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. November 2025
von 12:00 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr Dr. Fiore

Frau von Salisch

Herr Dr. Heisser

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Dreyling

Herr Prof. Dr. Scholz

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Dr. Kirschner

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Rechsteiner

Frau Dr. Bienert

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vors.): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen den neu Hinzugekommenen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses und auf ein freundliches Wiedersehen denjenigen, die bei den vorherigen beiden Anhörungen dabei waren. Für die neu Hinzugekommenen: Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Wir sind jetzt bei der dritten Anhörung zum gleichen Wirkstoff. Es geht um den Wirkstoff Acalabrutinib, in diesem Fall in einem neuen Anwendungsgebiet und insgesamt als Teil einer Bündelung, jetzt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Zu der Anhörung wurden schriftliche Stellungnahmen eingereicht vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Bristol-Myers Squibb und Lilly Deutschland.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr Dr. Fiore, Frau von Salisch und Herr Dr. Heisser, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dreyling – er fehlt noch –, Herr Professor Dr. Scholz und Herr Professor Dr. Wörmann, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Kirschner und Frau Pohl sowie für Lilly Deutschland Frau Dr. Rechsteiner und Frau Dr. Bienert. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Gehe ich recht in der Annahme, Frau Specht, dass Sie auch dieses Mal die Einführung übernehmen?

Frau Specht (AstraZeneca): Das ist richtig, Herr Niemann, ich habe wieder das Vergnügen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Niemann, für die Einleitung. An die neu Dazugestoßenen einen schönen guten Tag von unserer Seite. Es wurde von Ihnen, Herr Niemann, gerade ausgeführt, in dieser Anhörung geht es um das zweite neu zugelassene Anwendungsgebiet von Acalabrutinib innerhalb des Mantelzell-Lymphoms. Zur Krankheit habe ich bereits vorhin ausführlich gesprochen. Deshalb möchte ich direkt mit den folgenden drei Themen starten: Einmal wie gewohnt kurz zum Anwendungsgebiet, zur Zulassungsbegründenden Studie und zu den Ergebnissen, und zum Schluss kommen wir auf die relevanten Aspekte der Nutzenbewertung zu sprechen.

Auch in dieser Anhörung sind unverändert an meiner Seite: Herr Dr. Fiore und Frau von Salisch repräsentieren den Bereich Medizin bei AstraZeneca, und Herr Dr. Heisser unterstützt uns als externer Berater.

Nun zum Anwendungsgebiet: Wir sprechen über Patienten und Patientinnen mit einem refraktären oder rezidivierten Mantelzell-Lymphom. Bei bereits behandelten Patienten und Patientinnen mit MCL können wir zwei Gruppen unterscheiden: diejenigen, die bereits mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt wurden, sowie diejenigen ohne entsprechende Vorbehandlung. Acalabrutinib ist als Monotherapie für diejenigen Patienten und Patientinnen zugelassen, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Wie in der vorangegangenen Anhörung diskutiert, beobachten wir beim MCL erfreulicherweise eine dynamische Entwicklung der Therapielandschaft. In der vorherigen Anhörung habe ich bereits zu der Studie ECHO ausgeführt. Das ECHO-Regime, bestehend aus Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin/Rituximab, setzt einen neuen Standard für die Patientinnen und Patienten in der Erstlinie, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind.

Zudem gibt es Daten der Studie TRIANGLE, in der gezeigt wurde, dass die Zugabe von Ibrutinib zur Immunchemotherapie den bisherigen Standard der Immunchemotherapie gefolgt von Stammzelltransplantation überlegen ist. Die Studie etabliert einen neuen Therapiestandard für Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Es ist somit davon auszugehen, dass BTK-Inhibitoren zukünftig in der Erstlinientherapie der MCL der neue Standard sein werden. Wir gehen davon aus, dass perspektivisch nur noch wenige Patientinnen und Patienten BTK-Inhibitor-naiv sein werden, wenn sie in die nächste Therapielinie kommen und somit für eine Therapie mit Acalabrutinib im rezidierten oder refraktären Setting infrage kommen, auch wenn es diese Gruppe in den nächsten Jahren weiterhin geben wird.

Ich komme nun zur zulassungsbegründenden Studie: Maßgeblich war hier eine einarmige Studie, wir nennen sie ACE-LY-004. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist anhand dieser einarmigen Studie formal nicht möglich, weil keine direktvergleichende Evidenz vorliegt.

Zur Einordnung des medizinischen Mehrwerts möchte ich dennoch kurz zu den Ergebnissen ausführen, da diese sehr eindrucksvoll sind. Die mediane Überlebenszeit unter der Behandlung mit Acalabrutinib lag bei etwa fünf Jahren. Über 80 Prozent der Patientinnen und Patienten in der Studie sprachen auf eine Therapie mit Acalabrutinib an. Die Dauer des Ansprechens lag im Median bei mehr als zwei Jahren. Im Vergleich dazu: Das in der Literatur bisher beschriebene mediane Überleben ohne moderne Therapien lag bei unter zwei Jahren.

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils bestätigt die ACE-LY-004 das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib als Monotherapie, welches aus anderen Anwendungsgebieten und aus der Versorgung bereits bekannt ist.

Ich komme noch auf einen Aspekt der Nutzenbewertung zu sprechen: Die zweckmäßige Vergleichstherapie bildet aus unserer Sicht den aktuellen Therapiestandard nicht sachgerecht ab. Der G-BA hat neben Ibrutinib auch Chemoimmuntherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Wie bereits zuvor aufgeführt, geht es im zu bewertenden Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt wurden. Bei diesen Patienten und Patientinnen ist der derzeitige regelhafte Behandlungsstandard Ibrutinib. Das geht klar aus der jüngst erfolgten Aktualisierung der Leitlinie der ESMO hervor. Die Chemoimmuntherapien sind in der Therapiesituation des rezidierten oder refraktären MCL ohne BTK-Vortherapie insgesamt von nachrangiger Bedeutung.

Daneben wurden kürzlich die Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie SYMPATICO zu Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax veröffentlicht. Diese zeigen eine Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber einer Monotherapie mit Ibrutinib. Aus unserer Sicht stellt Ibrutinib somit mit oder ohne Venetoclax auf der Grundlage der aktuellen Evidenz den aktuellen Therapiestandard dar und ist somit als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass Acalabrutinib in der rezidierten oder refraktären Therapiesituation des MCL eine für die nächsten Jahre relevante Therapieoption für die Patienten und Patientinnen darstellt, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt wurden. – An dieser Stelle herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die anschließende Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Specht. – Ich darf zunächst Herrn Professor Dreyling begrüßen und die Fragerunde eröffnen. Wer hat Fragen? – Herr Jantschak von der KBV, bitte schön.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften in Reaktion auf die Kritik des pharmazeutischen Unternehmers an unserer bestimmten zVT. Ist in der Situation, wenn Patienten nicht mit BTK vorbehandelt sind, nur das Ibrutinib bezogen auf den deutschen Therapiestandard von der zVT umfasst? Oder haben in der Situation auch die Chemoimmuntherapien, die wir als zVT vorgeschlagen haben, noch einen relevanten Stellenwert?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Scholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Scholz (DGHO): Ich sehe das so: In der Erstlinie spielt Bendamustin/Rituximab eine große Rolle. Im Rezidiv ist es aber so, dass ich zumindest Bendamustin/Rituximab lieber nicht geben möchte, weil es beim ersten Rezidiv nicht unwahrscheinlich ist, dass das zweite Rezidiv nicht lange auf sich warten lässt. Es gibt Daten aus der GALLIUM-Studie, die zeigen, dass man mit Bendamustin die T-Zellen beschädigt. Das könnte für eine CAR-T-Zelltherapie eine Rolle spielen. Von daher würde ich in der Zweitlinie klar einen BTKI als das Medikament der Wahl sehen und nicht die Chemoimmuntherapie.

Über die anderen Chemoimmuntherapien haben wir schon gesprochen. Da wäre es so: Wenn jemand eine Hochdosis ohne Ibrutinib bekommen hätte, weil es die TRIANGLE-Daten noch nicht gab, dann hat er schon ein Anthrazyklin bekommen, sodass man CHOP auch nicht wieder machen kann, zumindest nicht sechs Zyklen. Aufgrund der doch guten Ergebnisse würde man sehr zu BTKI tendieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Das beruht auf Daten. Letztendlich ist der BTKI schon lange Standard der ersten Wahl im ersten Rezidiv. In allen internationalen Guidelines war das seit etlichen Jahren immer vorzugsweise für die frühen Rezidive. Für die späten Rezidive war die Frage noch offen. Da gibt es inzwischen eine internationale Datensammlung, die sogar eine überlegene Wirksamkeit belegt. Aber sicherlich ist das gerade bei den berühmten älteren Patienten besser verträglich.

Gibt es überhaupt keine Patienten, die in der Zweitlinie Chemotherapie bekommen? In der Medizin gibt es alles. Es gibt auch diese Kolibri-Patienten, die nach der Ersttherapie lange Jahre Ruhe haben und dann irgendwann rezidivieren. Ich hatte auch so eine Patientin, die, glaube ich, zwölf oder 15 Jahre Ruhe hatte. Bei der habe ich noch einmal erneut Chemotherapie gemacht, um eine zusätzliche Therapielinie zu gewinnen. Das hat leider nicht lange vorgehalten. Im richtigen Leben ist der BTKI ganz klar der Standardansatz im ersten Rezidiv, sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank. Ich bin etwas irritiert, weil das ein wenig der Aussage aus der schriftlichen Stellungnahme widerspricht. In der wurde die individualisierte Therapie mit mehreren Komponenten als sachgerecht bezeichnet, so wie ich es verstanden habe, und nicht, dass das nur Kolibri-Situationen seien, in denen Chemoimmuntherapie noch eine Rolle spielt. Aber vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Möchte darauf jemand antworten? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Jantschak, bin ich nicht sicher, worauf Sie abzielen. Ich habe schnell nachgeschaut. Wir haben im März 2025 eine gutachterliche Expertise eingereicht, in der es um das rezidierte Mantelzell-Lymphom ging. Darin haben wir explizit nach „keine Ibrutinib-Vortherapie:“ geschrieben – ich zitiere uns jetzt selbst: „in der Regel

Ibrutinib und in einzelnen Fällen Immunchemotherapie“. Das ist Datum vom 24. März. Zumindest sind wir, wenn wir etwas Falsches sagen, konsistent. Tut mir leid.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Konkret dazu: In der Stellungnahme steht: Die Behandlung bei Patienten mit rezidiert refraktärem Mantelzell-Lymphom erfolgt individualisiert. Sie wird vor allem durch den bisherigen Krankheitsverlauf, die Vortherapien, das Ansprechen auf die Vortherapie und Komorbidität bestimmt. Dem wird die zVT gerecht. Ich glaube, das ist das, was jetzt zur Verwirrung geführt hat. Aber wenn ich es richtig verstehe, ist das damit klargestellt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wissen nicht, um welches Verfahren es ging, als wir im Frühjahr angefragt wurden. Da ging es um das rezidierte Mantelzell-Lymphom. Dazu haben wir uns so geäußert, wie ich es gerade gesagt habe. Ja, wir legen größten Wert darauf, dass das individualisiert ist. Aber das ist das, was wir vorhin schon diskutiert haben. Wir legen heute größten Wert darauf, was für ein Patient vorher da war, welche Art von Vortherapie er hatte, ob er vielleicht sogar stammzelltransplantiert worden war. Ich glaube auch, wir hätten uns sehr gut vorstellen können, eine Studie Ibrutinib versus Acalabrutinib, speziell wegen der kardialen Situation. Insofern, ja, das könnten wir uns vorstellen.

Aber das, was ich inhaltlich gerade zitiert habe, heißt, an erster Stelle würden wir Ibrutinib sehen, und die Ausnahme für Immunchemotherapie in der Differenzierung hat Martin Dreyling gerade genannt. So haben wir das in „Onkopedia“ schon 2023 publiziert, dass in der Erstlinie Ibrutinib steht. Bei Spätrezidiven kann jemand, wenn er über Jahre mit einer Immunchemotherapie eine gute Remission hatte und sagt, das hat mir bei einer nicht kurativen Erkrankung über Jahre geholfen, und er bekommt das jetzt wieder, dann ist das gut gerechtfertigt. Genauso haben wir es differenziert. Aber so würden wir auch dieses patientenindividuelle Vorgehen, glaube ich, am besten beschreiben können.

Herr Dr. Niemann: Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, ist das beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Danke, das ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gern.

Frau Dr. Holtkamp: Angesichts der gerade angedeuteten Situation, dass immer mehr Firstline BTKI gegeben werden, die vielleicht etwas ketzerische Frage: Welchen Stellenwert hat das dann hier noch?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Das können alle von uns verantworten. In den nächsten Jahren wird es noch diese Patienten geben, die nicht mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt wurden. Das entspricht, glaube ich, der Situation der Zulassungsstudie. Ich glaube nicht, dass wir in einem Rezidiv unter Therapie mit einem BTK-Inhibitor einen nächsten einsetzen würden. Das heißt, glaube ich, die Lücke gibt es in den nächsten Jahren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Genau, dem kann ich nur zustimmen. Es gibt auch indolente Mantelzell-Lymphome, die schon vor etlichen Jahren behandelt worden sind, sodass das ein zeitlicher Overlap ist. Das heißt, wenn wir in zehn Jahren von jetzt reden, dann würde ich sagen, ja, diese Patienten gibt es so gut wie nicht mehr. Aber heute gibt es die noch reichlich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Scholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Scholz (DGHO): Auch nach der Hochdosis kommt es zu Rezidiven, Hochdosis ohne Ibrutinib und Hochdosis mit Ibrutinib, je nachdem, wann das Rezidiv auftritt. Wenn das

Jahre später auftritt, denke ich, kann man sagen, dann gibt man wieder einen BTKI. Die haben keine Dauertherapie. Von daher wird es das, wie es schon gesagt wurde, in nächster Zeit noch geben, aber wahrscheinlich auch in Zukunft immer noch mal Patienten, die Hochdosis hatten und irgendwann rezidivieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Sind in der Therapiesituation, die wir hier vorliegen haben, Ansprechraten von über 80 Prozent eher eine Ausnahme, auch im Vergleich zum Einsatz von Ibrutinib?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann und Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Ansprechraten sind herausragend. Den Vergleich muss Martin Dreyling machen. Er hat zu allem im Mantelzell-Lymphom eine Studie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Wenn man über das rezidierte Mantelzell-Lymphom spricht, ist das schon eine ganz andere Erkrankung. In der Erstlinie erreicht man mit einer optimalen Therapie, BTK plus Chemotherapie, Remissionsdauern im Durchschnitt von bis zu zehn Jahren. Im Rezidiv sprechen wir eher über anderthalb, ein Jahr vielleicht. 80 Prozent für One Pill a Day, sage ich einmal, oder Two Pills a Day, ist herausragend. Wir erreichen mit sehr aggressiven Chemotherapien teilweise um die 70 Prozent. Das Ganze hält dann aber nur wenige Monate vor. Mit den BTKI ist es vielleicht auch wegen der Dauertherapie so, dass nach den vorliegenden Daten nach zwei Jahren weiter 40 Prozent in Remission sind. Das ist klasse.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, ist das beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage. Habe ich das gerade richtig verstanden, dass Sie den BTKI auch wiederholen würden, wenn die Remission lange genug angehalten hat?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ja, und zwar dann, wenn es zeitlich limitiert ist. Das heißt, wenn wir nach zwei Jahren aufgehört haben, und das Rezidiv tritt nach drei, vier, fünf Jahren auf, dann gibt es Daten, das ist teilweise abgeleitet von der CLL, teilweise Kasuistiken, dass diese Patienten auf BTKI erneut wieder ansprechen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ist das beantwortet, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Das scheint nicht so zu sein. Noch ein letzter Aufruf: Weitere Fragen? – Dem ist nicht so. Dann bekommt der pharmazeutische Unternehmer zum dritten Mal heute Gelegenheit, abschließend seine Sicht der Dinge zusammenzufassen. Frau Specht, nehme ich an.

Frau Specht (AstraZeneca): Das ist richtig, an der Stelle nur ganz kurz: Wir bedanken uns für die Diskussion zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da das Thema Venetoclax etwas untergegangen ist, möchte ich aus unserer Sicht betonen, dass wir aufgrund der aktuell vorliegenden Evidenz und der medizinischen Erkenntnisse Ibrutinib mit und ohne Venetoclax als sachgerechte zweckmäßige Vergleichstherapie in dem genannten Setting benennen würden. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen. Ich bedanke mich herzlich bei den klinischen Experten. Vielen Dank für Ihre Expertise heute an diesem Vormittag. Damit schließe ich die Anhörung. Wir werden das, was wir heute gehört haben, weiter erörtern und beraten und daraus entsprechende Schlüsse ziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-065-z Acalabrutinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Acalabrutinib

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- allogene Stammzelltransplantation
- autologe Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse nach §35a:

- Brexucabtagen autoleucel (Beschluss vom 05.08.2021)
- 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

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence	<p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) not previously treated with a BTK inhibitor.</p> <p><i>Inoffizielle Übersetzung:</i> Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL) indiziert, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben.</p>
Mantelzelllymphom	
Ibrutinib L01XE27 IMBRUVICA	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Temsirolimus L01XE09 Torisel	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).
Non-Hodgkin-Lymphom (der B-Zell-Reihe)	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Carmustin	Carmustin ist als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01AD01	Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] – Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	[...], niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	– Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: • refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	• Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – maligne Non-Hodgkin-Lymphome [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen [...]
Bleomycin L01DC01 Bleomedac	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Etoposid L01CB01 generisch	– Remissionsinduktion bei Nicht-Hodgkin- Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad,
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Mitoxantron L01DB07 generisch	– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.
Dexamethason H02AB02 Dexamethason TAD	Onkologie Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non- Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-245 (Acalabrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	10
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase Inhibitor
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit Mantelzell-Lymphom (MCL), die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mantelzell-Lymphom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 11.05.2022 durchgeführt, die folgenden am 22.11.2023 und 11.06.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 954 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde eine Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Eyre TA et al., 2024 [1].

British Society for Haematology

Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

- Auswahl des Gremiums und Patientenbeteiligung unklar.
- Interessenkonflikte wurden abgefragt, sind aber nur auf Nachfrage einsehbar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane databases and Web of Science were searched up to 02/2023

LoE und GoR

- The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate the levels of evidence and to assess the strength of recommendations.

Empfehlungen

Management at first relapse

RECOMMENDATIONS

- Patients relapsing after first-line immunochemotherapy should be offered a covalent BTKi (1A).
- Offer ibrutinib monotherapy as an approved and reimbursed standard of care option in the United Kingdom at first relapse (1B).
- Where the choice of ibrutinib, acalabrutinib or zanubrutinib is available, treatment should be individualized based on the specific toxicity profile of each agent (1B).
- Where a covalent BTKi has been used in first line as continuous therapy, consider clinical trials or immunochemotherapy at first relapse (2B).

Hintergrund

For patients relapsing after first-line immunochemotherapy, the routine use of a cBTKi is established in clinical practice and real-world data have linked this development with improved outcomes, particularly in older patients.^{89,90}

When patients are considered candidates for future cellular therapies, it is recommended that risk profile is assessed before starting second-line treatment. This should ideally include a re-biopsy for

histopathological subtyping, assessment of TP53 mutation status and Ki-67%. Around a third of patients do not respond to second-line cBTKi and prognosis for this group is very poor.^{91,92} High-risk patients should be discussed with a CAR-T centre and early response assessment is recommended to minimise delay to next therapy (full details in the recent BSH Addendum⁹³). Where possible, high-risk patients should be prioritised for clinical trials. Early progression of disease (POD) following first-line treatment is associated with worse outcomes on second-line cBTKi as a continuum; that is POD within 6 months < POD within 24 months < no POD²⁴.⁹⁴ This recent data suggest survival outcomes for patients on a second-line cBTKi can be modelled according to a simple clinical model incorporating POD, Ki-67% and MIPI at diagnosis (the '2L BTKi MIPI').

The 2 L BTKi MIPI identifies three groups with distinct 2-year PFS², including high risk (14%), intermediate risk (50%) and low risk (64%). Time to POD, Ki-67 and MIPI are associated with survival outcomes in patients with R/R MCL receiving 2 L BTKis. Simple clinical models incorporating these variables may assist in planning for alternative therapies such as CAR T-cell therapy, allogeneic stem cell transplantation or novel agents with alternative mechanisms of action.

The oral cBTKis acalabrutinib and zanubrutinib have US Food and Drug Administration (FDA) approval and ibrutinib has Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and European Medicines Agency (EMA) approval for use in relapsed, refractory (R/R) MCL⁹⁵ (Table 3). First-in-class ibrutinib demonstrated high response rates in a multiply relapsed cohort in a phase II study (ORR 68%, CR 21%),⁹⁶ and in a randomised controlled trial, displayed superior PFS compared to temsirolimus (median PFS 14.6 months vs. 6.2 months; HR 0.43; $p < 0.0001$).⁹⁷ A pooled trial analysis observed improved median PFS in patients receiving ibrutinib at first relapse, compared to later relapse (median PFS 25.4 months vs. 10.3 months), supporting earlier use in the treatment algorithm.^{98,99} The addition of rituximab to ibrutinib has also been assessed in a small phase II study.¹⁰⁰ Response rates appear improved (ORR 88%, CR 44%), but the application of these findings are limited by the small proportion of high-risk patients included.

Approval for the second-generation cBTKis acalabrutinib and zanubrutinib in R/R MCL is based the results of phase II studies. Acalabrutinib achieved ORR 81% and CR 40% with a median PFS of 22 months.¹⁰¹ Zanubrutinib achieved ORR 84% and CR 68.6% with a median PFS of 33 months.¹⁰² No randomised studies to date have compared the efficacy and tolerability of the cBTKis in R/R MCL. Given the differences in patient characteristics and the methods of response assessment across studies, it is unclear whether differences observed in ORR and CR rates are significant. Although not directly comparable with MCL, randomised studies in chronic lymphocytic leukaemia and Waldenström macroglobulinaemia comparing outcomes of ibrutinib to acalabrutinib or zanubrutinib observed improved toxicity profile for the second-generation cBTKis, with reduced rates of atrial fibrillation, hypertension and bleeding.^{103–105} At present, ibrutinib is the only cBTKi approved by the EMA.

In recent years, clinical trials and early access schemes have provided access to first-line cBTKi therapy but routine access is not currently available. Management of first relapse in this setting following a first-line cBTKi is not established but options include the use of standard immunochemotherapy. Both rituximab plus bendamustine (R-B) and R-BAC have demonstrated high response rates in phase II studies in non-cBTKi exposed R/R MCL patients,^{106,107} and bortezomib-CHOP demonstrated superiority over CHOP in cBTKi-naive MCL patients at first relapse. In a phase II study, lenalidomide-rituximab demonstrated a median PFS of 11.1 months in a cBTKi-naive R/R MCL cohort and appears superior to lenalidomide monotherapy.^{108,109} Neither bortezomib-CHOP nor lenalidomide-rituximab are reimbursed in the United Kingdom at present.

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy

RECOMMENDATIONS

- Eligible MCL patients who are relapsed or refractory (including stable disease) after anti-CD20 antibody-containing immunochemotherapy and BTKi should be offered Brexu-cel (1A).

- Potential candidates for future CAR-T treatment should be risk assessed at first relapse prior to initiation of a BTKi. All high-risk cases should be discussed with a CAR T-cell centre. High risk includes: blastoid/pleomorphic morphology, Ki67% >50, TP53 mutation, highrisk sMIPI, bulk >5 cm or POD24 (1B).
- Assessment pre-BTKi in potential candidates should include CT re-staging, sMIPI score with blood/tissue biopsy to establish morphology, Ki67% and TP53 mutation status (if feasible) (1B).
- High-risk patients starting ibrutinib should have CT or PET-CT re-staging within 8–12 weeks (earlier if concern). Lack of early response with stable or progressive disease on ibrutinib should prompt an urgent referral to a CAR T-cell centre (1B).

Hintergrund

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel), an autologous CD19-targeting CAR T-cell therapy, has been granted conditional marketing authorisation by the EMA for R/R MCL after ≥ 2 lines of therapy, including a cBTKi. The ZUMA-2 study reported impressive initial responses (ORR 93% and CR 67%) with 37% of evaluable patients in ongoing response at a median follow-up of 35.6 months.^{111,112} Significant \geq grade 3 adverse events included cytokine release syndrome (15%), neurological events (31%) and infection (32%).

After approval by NICE in February 2021, each application for treatment in England and Wales is reviewed by the National CAR T Clinical Panel (NCCP) using uniform eligibility criteria (Table 4). A similar system exists in Scotland. Early real-world UK experience of brexu-cel at third line suggests that efficacy and safety outcomes for those reaching infusion are comparable with ZUMA-2. However, prospective intention-to-treat (ITT) analysis highlights the challenge of disease control at cBTKi failure with a significant drop-out between NCCP approval and T-cell harvest and/or infusion.¹¹³ Our guidance proposes a risk-based surveillance strategy for potential CAR-T candidates at first relapse, with the goal of identifying those at high risk of early ibrutinib failure^{91,97,98,114} and capturing early refractory or progressive disease (PD) in such patients (Figure 1).⁹³

High-risk patients should be discussed with a CAR T-cell centre at first relapse and followed closely: at least 4-weekly face-to-face appointments in the first 3 months. Patients with significant constitutional symptoms showing no improvement after 4 weeks of ibrutinib should be considered for early re-imaging. All high-risk patients should have first imaging response assessment as early as 8 weeks but no later than 12 weeks. Best response of stable disease after 8 weeks of ibrutinib or any PD should prompt an urgent referral to a CAR T-cell centre (Figure 1). Earlier referral at the first sign of ibrutinib failure may mitigate some risk of drop-out, improving the accessibility of CAR T-cell therapy to such patients. Abrupt cessation of ibrutinib at this stage should be avoided due to risk of tumour flare.¹¹⁵ Stabilisation of disease may be required prior to T-cell harvest and where possible, bendamustine should be avoided due to its potential impact on T-cell fitness.¹¹⁶

Bridging therapy (BT) is defined as any lymphoma-directed treatment delivered between T-cell harvest and lymphodepletion and may consist of chemoimmunotherapy such as R-BAC,¹¹⁷ radiotherapy or other targeted therapies such as non-covalent BTKis (ncBTKis) and venetoclax (alone or in combination), although these are unlicensed targeted agents in the United Kingdom. BT practice varies widely, reflective of heterogeneous patient groups, lack of published data, physician preference and geographical variation in cell turnaround times and access to novel therapies. Some retrospective analyses suggest inferior CAR-T outcomes in high-grade B-NHL patients receiving BT but also demonstrate an association between the use of BT and high-risk disease features.^{118,119} With the goal of achieving disease control and maintaining ECOG PS prior to cell infusion, UK practice favours BT, administered to 87% of patients with high-grade B-NHL after T-cell harvest, where a CR/PR to BT conferred a 42% reduction in PD and death following infusion.¹²⁰ Likewise, markers of high-grade B-NHL activity, 3+ extra-nodal sites and inferior ECOG PS correlate with inferior survival and immediate CAR T-related toxicity post-infusion.^{120–124}

Extrapolating this experience to MCL, adequate disease control may be critical to improve the drop-out rate but also to optimise the chances of durable remission and improve tolerability of brexu-

cel. In real-world practice, the vast majority of MCL patients are receiving BT with poor ORRs of 22%–33%,^{113,125,126} highlighting the need for more effective bridging strategies.

Strong predictors of long-term durable remission post CAR T-cell therapy in MCL are incompletely explored. Overall initial responses in high-risk disease appeared comparable in ZUMA-2 but small numbers preclude valid conclusions. Real-world reporting, enriched for patients with poor prognostic features, has demonstrated inferior PFS for those with high-risk disease such as high-risk sMIPI score, Ki-67 \geq 50%, TP53 aberrations, complex karyotype and blastoid/pleomorphic morphology.^{113,125,126}

The largest reported real-world dataset (n = 168) found age \geq 65 years, ECOG PS \geq 2 high-risk sMIPI, blastoid/pleomorphic morphology, bulky disease and bridging were associated with grade \geq 3 ICANS¹²⁶ which remains the most significant immediate risk. Further, 20% of patients required intensive care for a median of 3 days (range 1–12), 11% required vasopressors, 3% mechanical ventilation and 2% dialysis. Of note, NRM was 9.1% at 1 year, primarily because of infections. Consideration of tolerance of such toxicities are important in selecting an appropriate patient. Nonetheless, the 12-month duration of response (DOR) and PFS of 65% and 59%, respectively, appear comparable to ZUMA- 2.^{111,112,126} Clinical studies exploring CAR-T products with a more favourable toxicity profile may also be considered.

Monitoring for late effects after CAR T-cell therapy should be in accordance with EBMT guidance,¹²⁷ with a particular focus on delayed cytopenia and infection. At Month 3 post brexucel, persistent anaemia, thrombocytopenia and neutropenia was noted in 5%, 11% and 18% respectively.¹²⁵ Infection prophylaxis (anti-viral and anti-pneumocystis) is recommended for at least 1 year and until CD4 count $>0.2 \times 10^9/L$.¹²⁶ Immunoglobulin replacement therapy is considered in select patients with secondary hypogammaglobulinaemia and repeated bacterial infections. Despite the lack of evidence and the high likelihood of lower responses, vaccination post-CAR-T may reduce the risk and severity of late infection.¹²⁶

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2024)
am 11.06.2024

#	Suchfrage
1	[mh ^"Lymphoma, Non-Hodgkin"]
2	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
3	(((mantle NEXT cell) OR mcl) AND lymphom*):ti,ab,kw
4	(((non NEXT hodgkin*) OR nonhodgkin*) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 11.06.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
3	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
4	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.06.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
3	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
4	((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchfrage
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.06.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-245

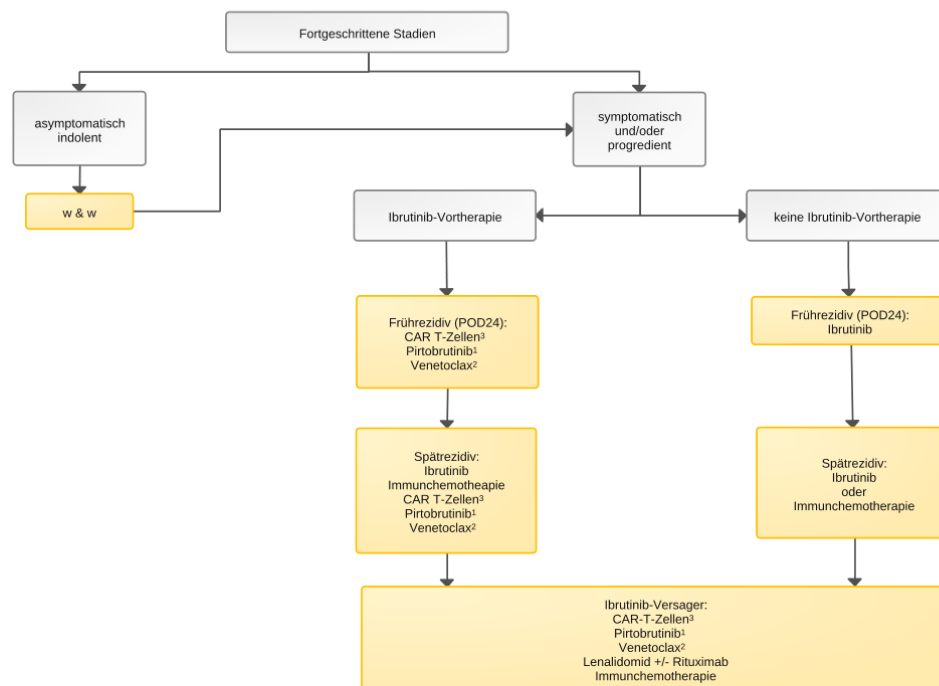
Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	22. November 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL), die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Die Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom (rrMCL) hat sich in den letzten Jahren geändert. Sie richtet sich vor allem nach der Art und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Empfohlen wird:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nach Ibrutinib-Vortherapie:<ul style="list-style-type: none">- Frührezidiv: CAR-T Zellen, Pirtobrutinib oder Venetoclax- Spätrezidiv: Ibrutinib, Immunchemotherapie, CAR-T Zellen, Lenalidomid + Rituximab- Keine Ibrutinib-Vortherapie:<ul style="list-style-type: none">- In der Regel: Ibrutinib- In Einzelfällen: Immunchemotherapie
Fragestellung
Der Stellenwert von Venetoclax wird aktuell angesichts der fehlenden Zulassung und neuer Daten bei Pat. mit Spätrezidiv derzeit kritisch diskutiert.
Stand des Wissens
Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. einen aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [2] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.

Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert. Das beeinflusst auch die Therapie beim rrMCL. Der aktuell empfohlene Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1]:

Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:

w&w – abwarten (watch & wait); POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

¹Zulassung im Sommer 2023 erwartet,

²off label,

³eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden .

Die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Speziell bei Frührezidiven (POD 24) scheint Ibrutinib einer erneuten Chemotherapie überlegen zu sein [3, 4]. Zu beachten ist die Therapiesequenz, wenn eine CAR-T-Zell-Therapie perspektivisch in Frage kommt.
- Auch im Rezidiv ist Ibrutinib die erste Empfehlung [5]. Eine Immunchemotherapie ist ebenfalls eine Option, rückt aber insbesondere im Rezidiv nach intensiver Chemotherapie an die zweite Stelle.
- Nach Versagen der Therapie mit einem BTK-Inhibitor (BTKi) ist die CAR-T-Zell-Therapie mit KTE X19 (Tecartus®) eine effektive Option bei dafür geeigneten Pat. [6].
- Pirtobrutinib erzielt z.T. langanhaltende Remissionen in ca. der Hälfte der BTKi-Versager [7, 8].

- Weitere wirksame, aber ggf. nicht spezifisch für das rrMCL zugelassene Optionen sind:
 - Venetoclax: Bei älteren Pat. kann Venetoclax in bis zur Hälfte der Fälle eine Remission erzielen [9], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt. Der Einsatz erfolgt im Off-Label-Use, eine Zulassung wurde bisher nicht beantragt.
 - Lenalidomid ± Rituximab: Bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid ebenfalls einer Chemotherapie überlegen [10], allerdings sind die Ergebnisse einer BTK-Inhibitortherapie unterlegen, zudem sind die Ansprechraten nach einer BTKi-Therapie moderat. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [11].
 - Bortezomib: Der Proteasom-inhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je nach Vortherapie kann das VR-CAP-Regime oder R-HAD-Bortezomib diskutiert werden [12, 13]. Bortezomib ist für nicht vorbehandelte Mantelzell-Lymphom zugelassen.
 - Temsirolimus: Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [14]. Allerdings liegen wenige Ergebnisse nach einer BTK-Therapie vor. Temsirolimus ist in für die Therapie des rrMCL zugelassen.
 - Glofitamab: In frühen Studien erzielte der bispezifische Antikörper Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab in der Mehrheit der BTKi-Versager Remissionen [15].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt. Entscheidende Kriterien sind die Art der Vortherapie und die Zeit bis zum Progress (POD 24).

Referenzliste:

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 111:558-565, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-095331](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331)
3. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 387:770-778, 2016. [DOI:10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
4. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia 35:787-795, 2021. [DOI:10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
5. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I et al.: Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study“. Blood 144:1001-1009, 2024. DOI: [10.1182/blood.2023023525](https://doi.org/10.1182/blood.2023023525).

6. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
7. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397:892-901, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
8. Wang JF, Wang Y: Evaluating pirtobrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 17:651-659, 2024. DOI: [10.1080/17474086.2024.2389993](https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2389993)
9. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4842)
10. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17:319-331, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
11. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 373: 1835–1844, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
12. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. [DOI:10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
13. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383
14. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 27:3822-3829. 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)
15. Phillips TJ, Carlo-Stella, C, Morschhauser F, et al.: Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, Oct 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02470](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02470)