



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
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 um 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-Vorthherapie:“ 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 Vorthérapien, das Ansprechen auf die Vorthérapie 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 Vorthérapie 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