

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin  
**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

22. Oktober 2025

**Stellungnahme zur**  
**Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Acalabrutinib**  
**(Mantelzell-Lymphom, nicht vorbehandelt,**  
**Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

**veröffentlicht am 1. Oktober 2025**  
**Vorgangsnummer 2025-07-1-D-1208**  
**IQWiG Bericht Nr. 2092**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib (Calquence®)
  - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - 4.2. Studien
  - 4.3. Endpunkte
    - 4.3.1. Mortalität
    - 4.3.2. Morbidität
      - 4.3.2.1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben
      - 4.3.2.2. Lebensqualität
      - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
  - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Diese frühe Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®) ist das erste 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 in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL), die für eine autologe Stammzelltransplantation (auto SZT) nicht geeignet sind. 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.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Individualisierte Therapie - R-CHOP - VR-CAP - BR + Rituximab Erhaltung	beträchtlich	Hinweis	für Bendamustin / Rituximab (BR) geeignet	geringer	Anhaltspunkt
				für BR nicht geeignet	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Das der Zulassungsstudie und der Zulassung zugrundeliegende Kriterium der Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie des MZL ist nicht mehr gültig. Entscheidend ist jetzt die Eignung für eine intensiviertere Chemotherapie in Kombination mit Ibrutinib. Die daraus resultierende Gruppe der ‚älteren‘ Pat. mit Indikation für weniger intensive Therapie wird kleiner. Für diese Pat. ist Bendamustin / Rituximab die am häufigsten eingesetzte Therapie.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ECHO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Hinzunahme von Acalabrutinib zur Immunchemotherapie mit Bendamustin / Rituximab. Acalabrutinib wird oral appliziert.
- Acalabrutinib führte zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, nicht der Gesamtsprechrate. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde signifikant verlängert, die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Die Bewertung der Gesamtüberlebenszeit wird durch das im Studienkonzept vorgesehene Crossover beeinflusst und durch die erhöhte Rate an COVID-19 Todesfälle im Prüfarm.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Grad  $\geq 3$  traten häufiger im Acalabrutinib-Arm mit 64,3 versus 55,9% auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignissen lag bei 50,5% im Acalabrutinib- versus 35,5% im Placebo-Arm.
- Die erhöhte Nebenwirkungsrate zeigt sich auch bei den Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome zuungunsten von Acalabrutinib.
- 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 2 (1 (niedrig) bis 5 - hoch)).

Die Hinzunahme von Acalabrutinib zur Immunchemotherapie mit Bendamustin / Rituximab ist eine Erweiterung der Optionen in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MZL, die für eine intensivere Kombinationstherapie nicht geeignet sind.

## 2. Einleitung

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.

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.

### 3. Stand des Wissens

Die Erstlinientherapie hat sich in den letzten Jahren geändert. Bei behandlungsbedürftigen Pat. basierte die Entscheidung in der Erstlinientherapie bisher auf der Eignung zur autologen Stammzelltransplantation (auto SZT). Dieser Standard ist jetzt nicht mehr gültig. Standard-verändernd war die TRIANGLE-Studie in der Erstlinientherapie von Pat., die für eine auto SZT geeignet waren. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der Hinzunahme von Ibrutinib im Arm auto SZT + I gegenüber auto SZT, aber keine Überlegenheit gegenüber Ibrutinib ohne auto SZT. Aufgrund der hohen, mit einer auto SZT assoziierten Toxizität wird jetzt empfohlen, auf die Transplantation zu verzichten und die Erstlinientherapie mit R-CHOP + Ibrutinib / R-DHAP, gefolgt von einer drei-/zweijährigen Rituximab/Ibrutinib-Erhaltungstherapie durchzuführen [3].

Bei ‚älteren‘ Pat. wird eine Immunchemotherapie empfohlen: Bendamustin / Rituximab ± Ibrutinib, Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison (VR-CAP) oder Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (R-CHOP) gefolgt von einer zweijährigen Rituximab-Erhaltung.

Brutonkinase-Inhibitoren sind hoch wirksam beim MZL. Zugelassen waren bisher Ibrutinib und Pirtobrutinib. Acalabrutinib ist ein weiterer, oraler, -kovalenter, irreversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase. Er wurde zuerst bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen. Daten zu Acalabrutinib in der Erstlinientherapie des MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Acalabrutinib in der Therapie des rezidierten / refraktären Mantelzell-Lymphoms**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>
ECHO [4], Dossier	MZL <sup>6</sup> , keine Vorthherapie, ≥65 Jahre	Bendamustin + Rituximab + Placebo	Bendamustin + Rituximab + Acalabrutinib	598	88,0 vs 91,0	49,6 vs 66,4 0,73 <sup>7</sup> p = 0,0161	37,8 vs 35,1 0,87 n. s.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patientinnen und Patienten; <sup>2</sup> RR – Ansprechrage, in %; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Rezidivrate in %; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

Acalabrutinib wurde im Januar 2025 von der FDA und im Mai 2025 von der EMA für Pat. mit nicht vorbehandeltem MZL zugelassen.

### 4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib

#### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser mehrere Therapieoptionen. Dazu gehören

- BR Bendamustin / Rituximab

- VR-CAP            Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison
- R-CHOP           Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison

jeweils gefolgt von einer zweijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie.

In Deutschland ist BR sehr populär aufgrund der guten Durchführbarkeit im ambulanten Bereich und aufgrund der guten Verträglichkeit bei älteren Pat. mit Komorbiditäten.

#### 4. 2.            Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ECHO. Pat. im Alter >65 Jahre wurden randomisiert zwischen

Arm A   BR + Acalabrutinib (299 Pat.), gefolgt von einer zweijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie

Arm B   BR + Placebo, gefolgt von einer zweijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie.

Die Verteilung nach dem MIPI-Score war

- MIPI Score 0-3            33,1%
- MIPI Score 4-5            42,8%
- MIPI Score 6-11          24,1%

Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 71 Jahren. 95,3% der Pat. hatten einen ECOG PS 0 oder 1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Grundlage des Dossiers sind die geplante Interimsanalyse vom 15. Februar 2024 und ein von der FDA geforderter Datenschnitt vom 12. August 2024.

Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [4].

#### 4. 3.            Endpunkte

##### 4. 3. 1.           Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Acalabrutinib nicht signifikant verlängert.

Zu berücksichtigen ist, dass 51 Pat. bei Krankheitsprogress vom Kontroll- in den Acalabrutinib-Arm wechselten (Crossover). Eine in das Studienprotokoll aufgenommene Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung der Auswirkungen des Crossovers auf die Ergebnisse der Gesamtüberlebenszeit unter Verwendung des Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modells ist im Dossier nicht enthalten.

Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen, ist aber den publizierten Daten zu entnehmen. Danach erhielten 86,4% der Pat. im Placebo- und 43,3% im Acalabrutinib-Arm einen BTK-Inhibitor als Folgetherapie.

Die Studie wurde durch Todesfälle aufgrund von COVID-19 beeinflusst. In der Publikation wurde darauf verwiesen, dass bei Zensierung der COVID-19 Todesfälle eine Tendenz zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit resultiert (p=0,079).

##### 4. 3. 2.           Morbidität

##### 4. 3. 2. 1.        Remissionsrate / progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von ECHO. Diese wurde signifikant durch Acalabrutinib verlängert (Median 16,8 Monate; HR 0,73). Die Gesamtansprechrate wurde durch

Acalabrutinib nicht erhöht, aber die Rate kompletter Remissionen 53,5% im Placebo- auf 66,6% im Acalabrutinib-Arm.

#### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde mittels EORTC QLQ-C30, FACT-Lym und EQ erhoben. Die Ereigniszeitanalysen in den Symptomskalen Schmerzen und Diarrhoe zeigten Veränderungen zuungunsten von Acalabrutinib. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse aus der Safety Population ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]**

Adverse Event	Acalabrutinib + Bendamustine-Rituximab (n = 297), No. (%)		Placebo + Bendamustine-Rituximab (n = 297), No. (%)	
Any treatment-emergent adverse event	296 (99.7)		294 (99.0)	
Grade ≥3	264 (88.9)		262 (88.2)	
Grade 5	36 (12.1)		30 (10.1)	
Serious adverse events	205 (69.0)		184 (62.0)	
Grade ≥3	191 (64.3)		166 (55.9)	
Treatment-emergent adverse event leading to acalabrutinib/placebo discontinuation	127 (42.8)		92 (31.0)	
<b>Most Common Treatment-Emergent Adverse Events in ≥20% in Either Arm</b>	<b>Any Grade, No. (%)</b>	<b>Grade ≥3, No. (%)</b>	<b>Any Grade, No. (%)</b>	<b>Grade ≥3, No. (%)</b>
Nausea	127 (42.8)	4 (1.3)	112 (37.7)	4 (1.3)
Neutropenia	119 (40.1)	105 (35.4)	123 (41.4)	110 (37.0)
Diarrhea	111 (37.4)	9 (3.0)	83 (27.9)	7 (2.4)
COVID-19 disease	91 (30.6)	26 (8.8)	62 (20.9)	21 (7.1)
Headache	90 (30.3)	4 (1.3)	42 (14.1)	2 (0.7)
Fatigue	87 (29.3)	8 (2.7)	72 (24.2)	11 (3.7)
Pyrexia	86 (29.0)	7 (2.4)	72 (24.2)	4 (1.3)

Adverse Event	Acalabrutinib + Bendamustine- Rituximab (n = 297), No. (%)		Placebo + Bendamustine- Rituximab (n = 297), No. (%)	
Cough	80 (26.9)	0	60 (20.2)	1 (0.3)
Vomiting	76 (25.6)	2 (0.7)	41 (13.8)	3 (1.0)
Constipation	73 (24.6)	3 (1.0)	75 (25.3)	1 (0.3)
Anemia	68 (22.9)	28 (9.4)	60 (20.2)	30 (10.1)
Rash	61 (20.5)	4 (1.3)	48 (16.2)	4 (1.3)
Infusion-related reaction	43 (14.5)	2 (0.7)	65 (21.9)	6 (2.0)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Grad  $\geq 3$  traten häufiger im Acalabrutinib-Arm mit 64,3 versus 55,9% auf. Klinisch relevant sind Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit 6,7 vs 4,4%, Infektionen bei 78,1% vs 71,0% und Infektion im Grad  $\geq 3$  bei 41,1 vs 34,0%. Blutungen traten häufiger im Acalabrutinib-Arm mit 30,3 vs 20,6%, schwere Blutungen häufiger im Placebo-Arm mit 8,8 vs 4,4%.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 50,5% im Acalabrutinib-versus 35,5% im Placebo-Arm.

#### 4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Der Unterschied zugunsten von Acalabrutinib beim progressionsfreien Überleben wird in der zugrundeliegenden Methodik nicht erfasst. Der Bericht fokussiert auf Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib beim Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Im Vordergrund der Diskussion stehen Leukozytopenie sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Vermutlich sind bei den Erkrankungen der Haut und Unterhautgewebes die für BTK-Inhibitoren charakteristischen Hauteinblutungen erfasst. Die höhere Rate schwerer Blutungen im Placebo-Arm wurde bei der Bewertung nicht berücksichtigt.

#### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten 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.

ESMO-MCBS:H      Bendamustin / Rituximab + Acalabrutinib [5]      2

#### 6. Kombinationstherapie

Acalabrutinib wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

#### 7. Diskussion

Die Prognose von Pat. mit MZL hat sich in den letzten Jahren verbessert. Eine wichtige Rolle spielen dabei die BTK-Inhibitoren, zunächst eingesetzt beim rezidierten/refraktären MZL und dann in der Erstlinientherapie. Standard-verändernd war die TRIANGLE-Studie in der Erstlinientherapie von Pat., die für eine autologe Stammzelltransplantation (auto SZT) geeignet waren. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der Hinzunahme von Ibrutinib im Arm auto SZT + I gegenüber auto SZT, und in der retrospektiven Analyse auch Überlegenheit des Ibrutinib-Arms ohne auto SZT.

Acalabrutinib ist ein weiterer hochwirksamer BTK-Inhibitor. Bei der CLL ist er mit weniger Nebenwirkungen als Ibrutinib belastet.

In der Zulassungsstudie ECHO führte Acalabrutinib bei Pat. mit behandlungspflichtigem, nicht systemisch vorbehandeltem MZL in Kombination mit Bendamustin / Rituximab zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:

### Patientenpopulation

Die Population der für Acalabrutinib in dieser Kombinationstherapie geeigneten Pat. wird in der Zukunft anders zusammengesetzt sein als in der Zulassungsstudie. Durch den Verzicht auf die auto SZT in der Erstlinientherapie durch eine Kombinationstherapie von R-CHOP + Ibrutinib / R-DHAP werden mehr Pat. für diese hochwirksame Erstlinientherapie qualifizieren. Entsprechend wird das Kollektiv der nicht für diese Erstlinientherapie geeigneten Pat. kleiner, die Pat. werden voraussichtlich älter und mit mehr Komorbidität belastbar sein.

Die vom IQWiG vorgeschlagene, weitere Subgruppenbildung mit Berücksichtigung intensiverer Chemotherapie-Regime als BR ist interessant, aber vermutlich in der Zukunft noch weniger relevant als bereits jetzt.

### Endpunkte

Acalabrutinib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dieses Ergebnis kann durch das im Studiendesign vorgesehene Crossover mit Gabe von Acalabrutinib bei Progress im Kontrollarm beeinflusst sein. Wichtig ist hier die Nutzung von Rechenmodellen zur Korrektur dieses Effektes.

### Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist hoch und wurde durch Acalabrutinib gesteigert. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde durch Acalabrutinib gesteigert. Gezielte Maßnahmen zur Reduktion des Risikos spezifischer Nebenwirkungen wie Infektionen gehören zum Management dieser Pat. Das Nebenwirkungsprofil muss auch bei der Selektion von Pat. für die zusätzliche Gabe von Acalabrutinib berücksichtigt werden.

Die Hinzunahme von Acalabrutinib zur Immunchemotherapie mit Bendamustin / Rituximab ist eine Erweiterung der Optionen in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MZL, die für eine intensivere Kombinationstherapie nicht geeignet sind.

## **8. Literatur**

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, Giné E, Jerkeman M et al.: Ibrutinib Combined With Immunochemotherapy With or Without Autologous Stem Cell Transplantation Versus Immunochemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma Patients (TRIANGLE): A Three-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 3 Superiority Trial of the European MCL Network,” Lancet 403: 2293–2306, 2024. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00184-3)
4. Wang M, Salek D, Belada D et al.: Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol 43:2276-2284, 2025. DOI: [10.1200/JCO-25-00690](https://doi.org/10.1200/JCO-25-00690)
5. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

### Stellungnehmer

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Erfurt), Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz), Prof. Dr. Christian W. Scholz (Vivantes Klinikum Am Urban Hämatologie und Onkologie, Berlin) und Prof. Dr. A. Viardot (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm) erarbeitet.*