

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, rezidiviert / refraktär,
nicht mit BTK-Inhibitor vorbehandelt, Monotherapie)**

veröffentlicht am 1. Oktober 2025

Vorgangsnummer 2025-07-1-D-1210

IQWiG Bericht Nr. 2090

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 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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Sub-gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Individualisierte Therapie - Bendamustin/Rituximab, - Lenalidomid±Rituximab, - R-CHOP - VRCP - R-BAC - R-FCM - Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- 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 Ansprechraten 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)).

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.

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 im letzten Jahr geändert. Das beeinflusst auch die Therapie beim r/r MZL. Die den aktuellen Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- 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, hochdosierte 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], Temsirolimus [11] und Gofitamab [12].

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 Acalabrutinib beim r/r MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Acalabrutinib beim rezidivierten / 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;

4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

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.

4. 2. Studien

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.

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.

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 4. Dezember 2020.

Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [13].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In ACE-LY-004 lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 59,2 Monaten. Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die Ansprechrate (ORR) war primärer Endpunkt von ACE-LY-004. Diese lag mit 81,5% sehr hoch. Die Rate kompletter Remissionen betrug 47,6%.

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

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.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

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%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignissen lag bei 12,1%.

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich im wesentlich auf Feststellung, dass für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt.

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 Acalabrutinib [14] 3

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 rezidivierten/refraktären MZL und dann in der Erstlinientherapie. Zuletzt wurde Pirtobrutinib bei Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor zugelassen.

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.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

Patientenpopulation

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.

Nebenwirkungen

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.

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.

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. 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.: Golfitamab 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.: Acalabrutinib 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](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. 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.