

## **Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

Addendum zum Projekt A25-89  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The top part of the bar is a solid dark blue rectangle containing the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)'. Below this, the bar continues with 17 individual squares in various shades of blue and grey.

### **ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)**

Projekt: A25-143

Version: 1.0

Stand: 28.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2146

DOI: 10.60584/A25-143

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab) –  
Addendum zum Projekt A25-89

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

11.11.2025

**Interne Projektnummer**

A25-143

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-143>

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab); Addendum zum Projekt A25-89 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-143>.

### **Schlagwörter**

Acalabrutinib, Bendamustin Hydrochlorid, Rituximab, Lymphom – Mantelzell-, Nutzenbewertung, NCT02972840

### **Keywords**

Acalabrutinib, Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Lymphoma – Mantle-Cell, Benefit Assessment, NCT02972840

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Schmidt
- Katrin Nink
- Max Oberste-Frielinghaus
- Ulrike Seay

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Ergebnisse .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 dargestellt nach Therapiezyklus .....	2
Tabelle 2: Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 dargestellt nach Kalenderjahr .....	3
Tabelle 3: Zensierungsgründe für den Endpunkt Abbruch wegen UE .....	3
Tabelle 4: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COVID-19	Coronavirus Erkrankung 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.11.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-89 (Acalabrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] und die im Nachgang der mündlichen Anhörung [3], durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- Zeitpunkte der Therapieabbrüche aufgrund von Coronavirus Erkrankung 2019 (COVID-19)
- Zensierungsgründe für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschtem Ereignis (UE) (Ereigniszeitanalyse)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Rituximab und Bendamustin (im Folgenden Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab) bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, legt der pU die noch laufende doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ECHO vor, die detailliert in der Nutzenbewertung A25-89 beschrieben ist [1].

Im Folgenden werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen der Studie ECHO unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier dargestellt und bewertet.

### 2.1 Ergebnisse

#### Zeitpunkte der Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19

In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 nach Therapiezyklus und nach Kalenderjahr aufgeschlüsselt dargestellt.

Tabelle 1: Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 dargestellt nach Therapiezyklus

Studie ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)	Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von COVID-19 <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297 <sup>b</sup>	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297 <sup>b</sup>
<b>Insgesamt</b>	26 (8,8)	16 (5,4)
Zyklus 1-6	0	3 (1,0)
Zyklus 7-30	16 (5,4)	8 (2,7)
Zyklus ≥ 31	10 (3,4)	5 (1,7)
<p>a. Die Auswertung zeigt den Abbruch der ersten Komponente der Studienmedikation.  b. Auswertung basierend auf der Safety-Population</p> <p>COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>		

Tabelle 2: Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 dargestellt nach Kalenderjahr

Studie ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)	Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von COVID-19 <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297 <sup>b</sup>	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297 <sup>b</sup>
<b>Insgesamt</b>	26 (8,8)	16 (5,4)
2020	4 (1,3)	5 (1,7)
2021	7 (2,4)	6 (2,0)
2022	11 (3,7)	4 (1,3)
2023	4 (1,3)	1 (0,3)

a. Die Auswertung zeigt den Abbruch der ersten Komponente der Studienmedikation.  
b. Auswertung basierend auf der Safety-Population  
COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Insgesamt waren in der Studie ECHO Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 im Interventionsarm etwas häufiger als im Vergleichsarm (26 [8,8 %] vs. 16 [5,4 %]).

### Zensierungsgründe für Therapieabbruch aufgrund von UE

Im Dossier zur Nutzenbewertung hat der pU Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt [4]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat er zusätzlich die Zensierungsgründe für den Endpunkt Abbruch wegen UEs vorgelegt [2]. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zensierungsgründe für den Endpunkt Abbruch wegen UE

Studie ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)	Patientinnen und Patienten mit Zensierung n (%) <sup>a</sup>	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297 <sup>b</sup>	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297 <sup>b</sup>
<b>Ereignisse</b>	150	105
<b>Zensierungen gesamt</b>	147	192
Zensierungsgrund:		
Datenschnitt	82 (56)	76 (40)
Tod	17 (12)	19 (10)
Krankheitsprogression	27 (18)	74 (38)
Andere	21 (14)	23 (12)

a. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Zensierungen im jeweiligen Behandlungsarm.  
b. Auswertung basierend auf der Safety-Population  
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Der häufigste Zensierungsgrund für den Endpunkt Abbruch wegen UE war in beiden Studienarmen der Zeitpunkt des Datenschnitts (56 % vs. 40 %). Deutliche Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen sich in den Zensierungen aufgrund von Krankheitsprogression (18 % vs. 38 %).

Der pU argumentiert in seiner Stellungnahme, dass Therapieabbrüche aufgrund anderer Ereignisse als UEs kompetitive Risiken seien, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse führen würden und zudem diese Verzerrung zum Nachteil des Interventionsarms sei.

Wie schon in der Dossierbewertung A25-89 dargestellt, zeigte sich in der Studie ECHO für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Dort ist ebenfalls beschrieben, dass die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt ist. Dies wird im Folgenden erläutert: Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs (beispielsweise aufgrund von Krankheitsprogression) stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Patientinnen und Patienten, die die Therapie wegen einer Krankheitsprogression bereits abgebrochen haben, können diese nicht mehr wegen des Auftretens eines UEs abbrechen. Die betreffenden Patientinnen und Patienten scheiden aus der Beobachtung aus, sie werden zensiert. Das Zielkriterium Abbruch wegen UE ist bei diesen Patientinnen und Patienten entsprechend nicht mehr erfassbar. Damit ist das Argument des pU, dass konkurrierende Ereignisse die Ergebnissicherheit beeinträchtigen, bereits in der Dossierbewertung adressiert und berücksichtigt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kann maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden [1]. Die vorgelegten detaillierteren Informationen zu den Zensierungsgründen illustrieren diese Einschätzung, führen aber nicht zu einer abweichenden Bewertung.

Des Weiteren ist anzumerken, dass in der vorliegenden Datensituation völlig unklar ist, ob die Patientinnen und Patienten, die wegen Krankheitsprogression abgebrochen haben, in den jeweiligen Behandlungsarmen eine höhere oder niedrigere Wahrscheinlichkeit gehabt hätten, die Therapie aufgrund von UEs abzubrechen. Auch in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, wie es der pU in seiner Analyse angewendet hat, wäre nicht vorhersagbar, in welche Richtung die Schätzung des Hazard Ratios durch das Auftreten konkurrierender Ereignisse verzerrt wird, da die Verzerrung nicht nur von der Auftretenshäufigkeit der konkurrierenden Ereignisse innerhalb der Gruppen, sondern auch etwa von dem Zusammenhang zwischen dem jeweiligen konkurrierenden Ereignis und weiteren Kovariaten abhängt. In ähnlicher Weise gilt dies auch für die Verwendung des relativen Risikos. [1].

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind der Dossierbewertung A25-89 zu entnehmen [1].

## 2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab aus der Dossierbewertung A25-89 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-89 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist <sup>b, c</sup>	<p>individualisierte Therapie<sup>d, e</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n)<sup>f</sup></li> <li>▪ VRCAP (Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)</li> <li>▪ BR (Bendamustin + Rituximab)<sup>g</sup></li> </ul> <p>bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhaltungstherapie mit Rituximab<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf, die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch &amp; Wait“) nicht in Betracht kommt. Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>c. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass von der Zielpopulation im Anwendungsgebiet keine Patientinnen und Patienten mit schlechtem oder reduziertem Allgemeinzustand umfasst sind.</p> <p>d. 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>e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>f. Eine Induktionstherapie mit R-CHOP ist durch Teil A, Ziffer XXVI der Anlage VI der AM-RL „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ umfasst.</p>		

Tabelle 4: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		<p>g. Eine Induktionstherapie mit BR ist in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen. Zu BR liegen gemäß G-BA Daten aus randomisierten Studien in der vorliegenden Indikation gegenüber R-CHOP vor [5,6]. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von BR für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>h. Laut G-BA wird gemäß den vorliegenden Leitlinien [7,8] eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach Induktion mit R-CHOP und BR empfohlen. Rituximab ist für die Anwendung nach einer Induktionstherapie mit BR nicht zugelassen. Die Anwendung von Rituximab im Off-Label-Use nach einer Therapie mit R-CHOP ist gemäß Anlage VI der AM-RL verordnungsfähig. Für den Einsatz von Rituximab als Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie mit BR wird in den vorliegenden Leitlinien auf eine randomisierte Phase-II-Studie und eine retrospektive Kohortenstudie verwiesen [9,10]. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Erhaltungstherapie mit Rituximab für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Bezüglich der Erhaltungstherapie mit Rituximab sind für Personen mit R-CHOP Vorthherapie die Vorgaben in der Anlage VI der AM-RL zu berücksichtigen. Dosierung und Behandlungsregime sollten dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; BR: Bendamustin + Rituximab; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n</p>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-89>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2092: Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1234/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Anlage zur schriftlichen Stellungnahme (Nachreichung weiterer Informationen nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 2092: Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1234/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AstraZeneca. Acalabrutinib (Calquence); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1234/#dossier>.
5. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. J Clin Oncol 2019; 37(12): 984-991. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00605>.
6. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G 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; 381(9873): 1203-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2).
7. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2024; 204(1): 108-126. <https://doi.org/10.1111/bjh.19131>.
8. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas (Version 2.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 11.06.2024]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).

9. Martin P, Cohen JB, Wang M et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. J Clin Oncol 2023; 41(3): 541-554.

<https://doi.org/10.1200/JCO.21.02698>.

10. Rummel MJ, Knauf W, Goerner M et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). J Clin Oncol 2016; 34(15\_suppl): 7503. [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.7503](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503).