

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (im Folgenden Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab) im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist ^{b, c}	individualisierte Therapie^{d, e} unter Auswahl von ▪ Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n)^f ▪ VRCAP (Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison) ▪ BR (Bendamustin + Rituximab)^g bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von ▪ Erhaltungstherapie mit Rituximab^h
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 & Wait“) nicht in Betracht kommt. Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. 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. 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.	

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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.). f. Eine Induktionstherapie mit R-CHOP ist durch Teil A, Ziffer XXVI der Anlage VI der AM-RL „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ umfasst. 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. 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. h. Laut G-BA wird gemäß den vorliegenden Leitlinien 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. 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 Vortherapie die Vorgaben in der Anlage VI der AM-RL zu berücksichtigen. Dosierung und Behandlungsregime sollten dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. 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	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 27.05.2025 vom G-BA – kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU – entsprechend Tabelle 2 angepasst. Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, bezieht sich dabei jedoch auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08.08.2024 und spezifiziert zusätzlich beobachtendes Abwarten als Erhaltungstherapie nach der Induktionstherapie mit der Kombination aus Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (VRCAP). Diese Abweichung bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Bei der Studie ECHO handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab mit Placebo + Bendamustin + Rituximab. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, die zum Studieneinschluss mindestens 65 Jahre alt waren. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen. Patientinnen und Patienten, bei denen das Therapieziel eine Tumorreduktion im Vorfeld einer Stammzelltransplantation war, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit bedeutenden kardiovaskulären Erkrankungen wie unkontrollierten oder unbehandelten symptomatischen Arrhythmien, kongestiver Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Dosis der Studienmedikation oder Herzerkrankung der Klasse 3 oder 4 gemäß Klassifikation der New York Heart Association.

Insgesamt wurden 598 Patientinnen und Patienten in die Analysen auf Basis der globalen ITT-Population eingeschlossen (jeweils N = 299 im Interventions- und Vergleichsarm).

Die Behandlung mit Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab erfolgte gemäß Fachinformation. Dabei wurde neben der 2-mal täglichen, oralen Gabe von 100 mg Acalabrutinib für bis zu 6 Zyklen à 4 Wochen eine Induktionstherapie mit Bendamustin + Rituximab verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 8 Wochen bis zu Woche 120. Die Behandlung mit Bendamustin + Rituximab im Rahmen der Induktions- und Erhaltungstherapie erfolgte dabei im Vergleichsarm analog zum Interventionsarm. Neben der Induktions- und Erhaltungstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 2-mal täglich oral ein Placebo anstatt Acalabrutinib. Die Gabe von Acalabrutinib bzw. Placebo wird bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Im Falle einer Krankheitsprogression ist gemäß Studienprotokoll vorgesehen, dass Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Monotherapie mit Acalabrutinib erhalten können.

Primärer Endpunkt der Studie ECHO ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n (R-CHOP), VRCAP und Bendamustin + Rituximab festgelegt, bei Erreichen einer

kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA weiterhin, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermögliche (Multi-Komparator-Studie). Dabei sei die Auswahl und gegebenenfalls die Einschränkungen der Behandlungsoptionen zu begründen.

In der Studie ECHO erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm neben Placebo eine Behandlung mit Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen standen nicht zur Verfügung. Der pU begründet die Einschränkung der Behandlungsoptionen in der Studie auf Bendamustin + Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab nicht.

Das in der Studie eingesetzte Therapieschema stellt eine der Empfehlungen aktueller Leitlinien dar, nicht jedoch den alleinigen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) zu Diagnose, Behandlung und Follow-up bei Lymphomen, sowie die Leitlinie der British Society for Haematology empfehlen zur Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, neben dem Einsatz von Bendamustin + Rituximab u. a. auch eine Behandlung mit den weiteren Therapieoptionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie R-CHOP oder VRCAP. Laut G-BA ist die Anwendung von Bendamustin + Rituximab für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln jedoch regelhaft vorzuziehen. Zudem geht aus den Angaben in den Leitlinien nicht hervor, dass R-CHOP oder VRCAP der Anwendung von Bendamustin + Rituximab in der vorliegenden Indikation vorzuziehen wäre. Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass trotz der fehlenden Auswahlmöglichkeiten in der Studie ECHO eine hinreichend adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten gewährleistet ist.

In der Gesamtschau wird die Studie ECHO in der vorliegenden Situation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie darstellt. Es verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten

Therapieoptionen für einen Teil der Patientinnen und Patienten ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet wären. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Auf Basis der Ergebnisse der Studie ECHO können zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen von Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission die geeignete individualisierte Therapie darstellt.

Datenschnitte

Der pU zieht in Modul 4 A die Ergebnisse des Interimsdatenschnitts (15.02.2024) für die Nutzenbewertung heran. Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt er zudem ergänzend die Ergebnisse des von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) geforderten Datenschnitt (12.08.2024) dar. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen damit für den relevanten von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt der Studie ECHO vom 12.08.2024 nicht zu allen relevanten Endpunkten die aktuellsten Auswertungen in Modul 4 A vor. Die vom pU vorgelegten Daten können jedoch trotzdem für die Nutzenbewertung verwendet werden. Der von der FDA angeforderte Datenschnitt wurde ca. 6 Monate nach dem präspezifizierten Datenschnitt durchgeführt. Aus den vorliegenden Daten geht zwar hervor, dass zum von der FDA geforderten Datenschnitt noch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter Behandlung stand, der Großteil der Patientinnen und Patienten hatte jedoch bereits zum Interimsdatenschnitt vom 15.02.2024 sowohl die ca. 6-monatige Induktionstherapie als auch die ca. 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab absolviert, und im Median wurden die Patientinnen und Patienten bereits knapp 4 Jahre beobachtet (bezogen auf den über den gesamten Studienverlauf erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben). Aus den vorliegenden Angaben geht zudem hervor, dass zum Datenschnitt vom 12.08.2024 für die Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an die Behandlungsdauer geknüpft ist, nicht in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit Ereignis hinzugekommen sind. Darüber hinaus wird der Einfluss der zusätzlichen Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte auf die Ergebnisse ebenfalls als gering eingeschätzt.

Zusammenfassend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben der von der FDA geforderte Datenschnitt vom 12.08.2024 und für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Interimsdatenschnitt vom 15.02.2024 herangezogen.

Folgetherapien

In der Studie ECHO bestehen keine Einschränkungen bezüglich antineoplastischer Folgetherapien. Im Falle einer Krankheitsprogression ist gemäß Studienprotokoll jedoch vorgesehen, dass Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bei fortschreitender Erkrankung eine Acalabrutinib-Monotherapie erhalten können. Für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ist dagegen gemäß Studienprotokoll keine bestimmte Folgetherapie vorgesehen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie ist verglichen mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progress im Interventionsarm sehr gering, während im Vergleichsarm ein wesentlich höherer Anteil an Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhielt. Unter der Annahme, dass Folgetherapien im Wesentlichen verabreicht wurden, nachdem eine Krankheitsprogression aufgetreten ist, erhielten etwa 39 % der Patientinnen und Patienten mit Progress im Interventionsarm eine Folgetherapie, während dies im Vergleichsarm auf 75 % der Patientinnen und Patienten zutrifft.

Bei älteren Patientinnen und Patienten mit einer rezidierten Erkrankung nach einer Immunchemotherapie ist laut europäischer und britischer Leitlinie eine Behandlung mit einem kovalent bindenden Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) etabliert. Dabei wird unter anderem auf die Behandlung mit Ibrutinib verwiesen, das in Deutschland bereits seit längerer Zeit zur Behandlung eines rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms verfügbar ist, aber auch weitere BTKi einschließlich Acalabrutinib werden in den Leitlinien benannt. Die Monotherapie mit Acalabrutinib bei rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom wurde jedoch zeitgleich zum Anwendungsgebiet der vorliegenden Bewertung im Mai 2025 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen (siehe parallel laufende Dossierbewertung zum Auftrag A25-90), weshalb der therapeutische Stellenwert von Acalabrutinib im deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Für Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Mantelzell-Lymphom, bei denen ein kovalenter BTKi in der Erstlinie eingesetzt wurde, empfehlen die Leitlinien neben einer Immunchemotherapie u. a. auch eine Behandlung mit Pirtobrutinib oder eine erneute Behandlung mit einem kovalent-bindendem BTKi ggf. in Kombination mit Venetoclax. Diese Therapieoptionen wurden im Interventionsarm der Studie ECHO jedoch nur vereinzelt eingesetzt. Im Vergleichsarm der Studie wurde dagegen aufgrund der gemäß Studienplanung vorgesehenen Möglichkeit im Falle des Progresses eine Monotherapie mit Acalabrutinib einzusetzen, der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit dieser Therapie behandelt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der Studienplanung nur für den Vergleichsarm, nicht aber für den Interventionsarm eine potenzielle Folgetherapie vorgegeben wird. Diese

Ungleichbehandlung der Studienarme spiegelt sich darin wider, dass bei einem nennenswerten Anteil an Patientinnen und Patienten, insbesondere im Interventionsarm, ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt, aber keine Folgetherapie initiiert wurde. Auch im Vergleichsarm wurde anstelle von Ibrutinib mit Acalabrutinib eine Folgetherapie eingesetzt, deren Stellenwert im deutschen Versorgungskontext zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung unklar ist. Die beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien werden daher bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ECHO als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer bei Abbruch wegen UEs) wird aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen durch die an die Behandlungsdauer geknüpfte Nachbeobachtung ebenfalls jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Für die Patientinnen und Patienten in der Studie ECHO wird davon ausgegangen, dass die Behandlung im Vergleichsarm mit Placebo + Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie darstellt. Es verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen für einen Teil der Patientinnen und Patienten ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären. Auf Basis der Studie ECHO können somit unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität*Symptomatik**EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)*

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Für die Skalen Schmerzen und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion)*

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Für die Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

FACT-Lym

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-Lym zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Spezifische UEs

Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Blutungen (SMQ, UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Schwere Blutungen (SMQ, schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Blutungen (SMQ, schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erbrechen (PT, UEs)

Für den Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal vereinfachter MIPI-Score vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem geringen oder intermediären Risiko (0 bis 5) im vereinfachten MIPI-Score ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko (6 bis 11) im vereinfachten MIPI-Score ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Kopfschmerzen (PT, UEs)

Für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) und Leukozytenzahl erniedrigt (PTs, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Hepatotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hepatotoxizität (operationalisiert über die SMQs Lebersversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen [narrow]; Hepatitis, nicht infektiös [narrow]; Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome [narrow], jeweils schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal vereinfachter MIPI-Score vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem geringen oder intermediären Risiko (0 bis 5) im vereinfachten MIPI-Score ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko (6 bis 11) im vereinfachten MIPI-Score ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt in einer Subgruppe, dem mehrere negative Effekte von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, zum Teil für die Gesamtpopulation, zum Teil in einzelnen Subgruppen, gegenüberstehen. Für die Gesamtpopulation zeigt sich insbesondere beim Endpunkt Abbruch wegen UEs, der überwiegend durch schwere UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 bedingt ist, ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Darüber hinaus zeigen sich bei mehreren spezifischen teilweise schweren UEs, Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß (schwere UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, erniedrigte Leukozytenzahl). Demgegenüber zeigt sich lediglich für die Subgruppe der Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs). Die negativen Effekte von überwiegend beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß überwiegen diesen positiven Effekt, welcher sich nur in einer Subgruppe zeigt, deutlich.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, und für die Bendamustin + Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, und für die Bendamustin + Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie ECHO keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, und für die Bendamustin + Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab.

Tabelle 3: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist ^{b, c}	individualisierte Therapie ^{d, e} unter Auswahl von ▪ Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n)^f ▪ VRCAP (Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison) ▪ BR (Bendamustin + Rituximab)^g bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von ▪ Erhaltungstherapie mit Rituximab^h	▪ Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 & Wait“) nicht in Betracht kommt. Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.		

Tabelle 3: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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. 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. 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.). f. Eine Induktionstherapie mit R-CHOP ist durch Teil A, Ziffer XXVI der Anlage VI der AM-RL „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ umfasst. 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. 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. h. Laut G-BA wird gemäß den vorliegenden Leitlinien 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. 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 Vortherapie die Vorgaben in der Anlage VI der AM-RL zu berücksichtigen. Dosierung und Behandlungsregime sollten dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. 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		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.