

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-89

Version: 1.0

Stand: 25.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2092

DOI: 10.60584/A25-89

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2025

Interne Projektnummer

A25-89

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-89>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-89>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Schmidt
- Christiane Balg
- Dorothee Ehlert
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Anne-Kathrin Petri
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Acalabrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom indiziert, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.21
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.23
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.23
I 3.2 Studiencharakteristika	I.23
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.44
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.44
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.47
I 4.3 Ergebnisse	I.48
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.57
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.63
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.63
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.68
I 6 Literatur	I.72
I Anhang A Suchstrategien.....	I.75
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.76
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.76
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.77
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.82
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.90
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.101

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab	I.8
Tabelle 3: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab	I.21
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab	I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.26
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.35
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.38
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 0,5$ % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.40
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.42
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.45
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.47
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.49
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.52

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.59
Tabelle 18: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.60
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab	I.64
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab	I.69
Tabelle 21: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.70
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.91
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.96
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab.....	I.97
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	I.99

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ECHO, Datenschnitt vom 12.08.2024)	I.76
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)....	I.77
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.78
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.78
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.79
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.79
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.80
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.80
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)....	I.81
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.81
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.82
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.83
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.83

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.84
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.84
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.85
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion, Subgruppe Patientinnen und Patienten im Alter $<$ 70 Jahre (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.85
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion, Subgruppe Patientinnen und Patienten im Alter \geq 70 Jahre (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.86
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Gesamtscore – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 25,2 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.86
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 4,2 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.87
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala soziales / familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 4,2 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.87
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 3,6 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.88
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 4,2 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.88
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (lymphomspezifische Subskala – Zeit bis zur 1. Verschlechterung \geq 9 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024).....	I.89

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECI	Event of clinical Interest
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VRCAP	Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison
ZNS	zentrales Nervensystem

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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<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> <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. 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 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.</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>	

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 Leberversagen, 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 (mehrseitige 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhaltungstherapie mit Rituximab^h 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<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 & Wait“) nicht in Betracht kommt. Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p>		

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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> <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. 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 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.</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>		

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

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhaltungstherapie mit Rituximab^h
<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 & 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>	

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<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> <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 [2,3]. 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 [4,5] 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 [6,7]. 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.</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>	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 27.05.2025 vom G-BA – kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU – entsprechend Tabelle 4 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Acalabrutinib (Stand zum 19.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Acalabrutinib (letzte Suche am 20.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Acalabrutinib (letzte Suche am 19.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Acalabrutinib (letzte Suche am 20.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Acalabrutinib (letzte Suche am 10.07.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ACE-LY-308 (ECHO ^c)	ja	nein ^d	ja	ja [8-10]	ja [11-13]	ja [14]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>d. Die Studie ist durch Acerta Pharma gesponsort. Hierbei handelt es sich um eine Tochtergesellschaft des pU (AstraZeneca).</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT ECHO. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ECHO	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 65 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit pathologisch bestätigtem Mantelzell-Lymphom^b ohne vorherige systemische Behandlung^c ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab (N = 299 ^d) Placebo + Bendamustin + Rituximab (N = 299 ^d)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^e , nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	189 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vietnam 05/2017–laufend Datenschnitt: ▪ 15.02.2024 ^g ▪ 12.08.2024 ^h	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. mit Nachweis einer Chromosomentranslokation t(11;14)(q13;q32) und / oder Überexpression von Cyclin D1 in Verbindung mit anderen relevanten Markern (z. B. CD5, CD19, CD20, PAX5)</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, bei denen das Therapieziel eine Tumorreduktion im Vorfeld einer Stammzelltransplantation war, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>d. Gemäß Protokoll Version 4.0 vom 06.06.2023 war präspezifiziert, dass Patientinnen und Patienten aus China, die ≥ 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden, in die globale ITT-Population eingeschlossen werden. Entsprechend wurden 37 chinesische Patientinnen und Patienten mit < 24 Monaten Follow-up zum Datenschnitt vom 15.02.2024 in den Analysen auf Basis der ITT-Population nicht berücksichtigt.</p> <p>e. Für Patientinnen und Patienten des Kontrollarms bestand gemäß Studienplanung die Möglichkeit bei Krankheitsprogression eine Acalabrutinib-Monotherapie zu erhalten.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. präspezifizierte Interimsanalyse (ursprüngliche geplant bei 152 PFS-Ereignissen, gemäß Protokoll Version 4.0 vom 06.06.2023 auf 227 Ereignisse sowie gemäß statistischem Analyseplan Version 4.0 vom 16.01.2024 auf etwa 10 % mehr Ereignisse gegenüber Protokoll Version 4.0 angepasst [entspricht etwa 250 Ereignissen])</p> <p>h. Gemäß statistischem Analyseplan Version 6.0 vom 12.07.2024 wurden in Übereinstimmung mit Anmerkungen der FDA 2 zusätzliche Datenschnitte zum Gesamtüberleben ca. 6 Monate sowie ca. 3 Jahre nach dem 1. Datenschnitt ergänzt. Der Datenschnitt vom 12.08.2024 stellt nach Angabe des pU den ersten dieser beiden zusätzlichen Datenschnitte dar.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention to treat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PAX5: Paired-box 5; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ECHO	Acalabrutinib 100 mg oral 2-mal täglich + Immunchemotherapie	Placebo oral 2-mal täglich + Immunchemotherapie
<p>Immunchemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: Induktionstherapie Bendamustin 90 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 & 2 eines 4-wöchigen Zyklus + Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 4-wöchigen Zyklus ▪ Zyklus 8–30: Erhaltungstherapie^a Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 von jedem zweiten 4-wöchigen Zyklus 		
<p>Therapieanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib / Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapieunterbrechung von bis zu 28 Tagen^b wegen Toxizität ▫ Dosisanpassungen^c bei verschiedenen hämatologischen und nicht hämatologischen UEs des CTCAE-Grads 3–4 möglich ▪ Bendamustin^d: Therapieunterbrechung von bis zu 28 Tagen und ggf. Dosisreduktion bei verschiedenen hämatologischen und nicht hämatologischen Nebenwirkungen des CTCAE-Grads 3 (teilweise auch CTCAE-Grad 4). Falls eine Dosisreduktion unter 70 mg/m² nötig war, sollte die Therapie mit Bendamustin abgebrochen werden. ▪ Rituximab^d: Keine Dosisreduktionen; Therapieunterbrechung bis zu 28 Tage erlaubt 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Krebstherapie gegen Mantelzell-Lymphom ▪ großer chirurgischer Eingriff ≤ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation ▪ intravenöse antiinfektiöse Behandlung ≤ 2 Wochen vor der 1. Dosis ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle Behandlungen, die für das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten notwendig sind. ▪ kurzzeitig hoch dosierte Kortikosteroide zur Behandlung von infusionsbedingten oder anderen Entzündungsreaktionen ▪ kurzzeitige topische, inhalative oder systemische Kortikosteroide oder niedrig dosierte Steroide für Komorbiditäten ▪ prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren 		
<p><u>erforderliche Prämedikation vor Rituximab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol, Antihistaminikum gemäß lokaler Praxis 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Krebstherapie, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, experimenteller Therapie oder Strahlentherapie ▪ Warfarin oder andere Vitamin K Antagonisten ▪ möglichst vermeiden von CYP3A-Inhibitoren / Induktoren und PPI ▪ immunsuppressive Therapie, einschließlich dauerhafter Gabe (≥ 2 Wochen) von Kortikosteroiden; und Kortikosteroide zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Erhaltungstherapie erhielten Patientinnen und Patienten die nach der Induktionstherapie mindestens ein partielles Ansprechen aufwiesen. b. Bei längerem Auftreten der Nebenwirkung (> 28 Tage) soll die Therapie abgebrochen werden. c. Therapieunterbrechung und ggf. Dosisreduktion bei UEs des CTCAE-Grads 3–4. Nach Besserung auf Grad ≤ 2 wird nach dem 1. Auftreten die Ausgangsdosis, nach dem 2. Auftreten 100 mg 1-mal täglich verabreicht. Nach ≥ 4 Wochen Verträglichkeit der reduzierten Dosis ist eine Rückkehr zur Ausgangsdosis möglich. Bei nicht-hämatologischen Ereignissen wird die Behandlung ab dem 3., bei hämatologischen ab dem 4. Auftreten abgebrochen. d. Beim Auftreten einer Toxizität durch Bendamustin oder Rituximab sollte immer die Therapie mit beiden Medikamenten unterbrochen werden.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PPI: Protonenpumpeninhibitor		

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.

Die Studie ECHO umfasst eine globale Kohorte und eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten aus China. Weltweit sollten ungefähr 546 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden, sowie zusätzlich mindestens 80 Patientinnen und Patienten aus China. Gemäß Studienprotokoll Version 4.0 vom 06.06.2023 war präspezifiziert, dass in die globale Intention-to-treat (ITT)-Population ausschließlich Patientinnen und Patienten aus China inkludiert werden, die mindestens 24 Monate vor dem Interimsdatenschnitt randomisiert wurden. Sowohl für die Interimsanalyse als auch für die finale Analyse war gemäß Studienplanung präspezifiziert, dass die Analysen für diese globale ITT-Population erfolgen. Für alle Patientinnen und Patienten aus China ist darüber hinaus eine Analyse vorgesehen, wenn prozentual genauso so viele PFS Ereignisse aufgetreten sind, wie bei der globalen Kohorte.

Insgesamt wurden 635 Patientinnen und Patienten 1:1 zufällig der Behandlung mit Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab oder Placebo + Bendamustin + Rituximab zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der geographischen Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. andere) und dem vereinfachten Mantelzell-Lymphom International Prognostic Index (MIPI)-Score (geringes Risiko [0 bis 3] vs. intermediäres Risiko [4 bis 5] vs. hohes Risiko [6 bis 11]). In den Analysen auf Basis der globalen ITT-Population wurden entsprechend der Studienplanung 37 der randomisierten Patientinnen und Patienten aus China mit < 24 Monaten Follow-up zum Interimsdatenschnitt vom 15.02.2024 nicht berücksichtigt. 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 [15]. 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. Die Therapie mit Bendamustin + Rituximab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist von der Zulassung der beiden Wirkstoffe gemäß Fachinformation zwar jeweils nicht umfasst [16,17], die Dosierung und das Therapieschema entsprechen jedoch demjenigen, das in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie bei verwandten Entitäten verbreitet eingesetzt wird [2,3,6,7]. Die Dauer der Erhaltungstherapie mit Rituximab von 2 Jahren entspricht aktuellen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) zu Diagnose, Behandlung und Follow-up bei Lymphomen [18]. 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 autologen Stammzelltransplantation für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Acalabrutinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten zugelassen, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. In der

Studie ECHO gab es jedoch keine expliziten Ein- oder Ausschlusskriterien, die sich auf die Eignung der Stammzelltransplantation für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beziehen. Lediglich Patientinnen und Patienten, bei denen das Therapieziel die Vorbereitung auf eine autologe Stammzelltransplantation war, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 65 Jahre alt waren.

Gemäß der Leitlinie der ESMO und der Leitlinie der British Society for Haematology zum Mantelzell-Lymphom ist eine autologe Stammzelltransplantation regelhaft für jüngere Patientinnen und Patienten angezeigt, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden [4,18]. Dabei wird darauf verwiesen, dass diese Patientengruppe typischerweise jünger als 65 Jahre ist (nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls auch bis zu 70 Jahre alt sein). Da in die Studie ECHO ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens 65 Jahre alt waren, ist vor dem Hintergrund der Angaben in den Leitlinien davon auszugehen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Population eine Stammzelltransplantation aufgrund des fortgeschrittenen Alters nicht infrage kam. In die Studie wurden jedoch keine Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren eingeschlossen, für die aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zusammenfassend wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass die in die Studie ECHO eingeschlossene Patientengruppe eine hinreichende Annäherung an die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.

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 Leitlinien 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 [4,18]. 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

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.

Vorliegende Datenschnitte

Insgesamt wurden für die Studie ECHO bisher 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 15.02.2024: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach etwa 250 Ereignissen im Endpunkt PFS (siehe Tabelle 6)
- 12.08.2024: gemäß statistischem Analyseplan Version 6.0 vom 12.07.2024 von der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) angeforderte Analyse zu Gesamtüberleben und Nebenwirkungen

Für die Studie ECHO war neben der Interimsanalyse zum 1. Datenschnitt vom 15.02.2024 gemäß Protokoll Version 4.0 vom 06.06.2023 ursprünglich ausschließlich die finale Analyse nach 268 Ereignissen im Endpunkt PFS geplant, die nach Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers voraussichtlich 101 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin (08.05.2017) erfolgen soll. Darüber hinaus wurden gemäß statistischem Analyseplan Version 6.0 vom 12.07.2024 in Übereinstimmung mit Anmerkungen der FDA jedoch 2 zusätzliche Datenschnitte zum Gesamtüberleben ca. 6 Monate sowie ca. 3 Jahre nach dem 1. Datenschnitt ergänzt. Laut pU stellt der Datenschnitt vom 12.08.2024 den ersten dieser beiden zusätzlichen von der FDA geforderten Datenschnitte dar.

Der pU zieht in Modul 4 A des Dossiers die Ergebnisse des Interimsdatenschnitt vom 15.02.2024 für die Nutzenbewertung heran. Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt er zudem ergänzend die Ergebnisse für den von der FDA geforderten Datenschnitt vom 12.08.2024 dar. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen damit für den relevanten von der FDA geforderten Datenschnitt der Studie ECHO vom 12.08.2024 nicht, wie in der Dossievorlage gefordert [19], 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. Dies wird nachfolgend begründet:

Der von der FDA angeforderter 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 (29 % im Interventionsarm vs. 24 % im Kontrollarm), 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, siehe auch Angaben zum Studienverlauf in Tabelle 10). 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. Daher kann für die Bewertung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen der Datenschnitt vom 15.02.2024 herangezogen werden. Darüber hinaus wird der Einfluss der zusätzlichen Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte auf die Ergebnisse ebenfalls als gering eingeschätzt. Dies ist darin begründet, dass bei der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte bereits zum Interimsdatenschnitt, der 12 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten erfolgte, nur noch ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten unter Risiko für das Auftreten einer Verschlechterung bei patientenberichteten Endpunkten stand (z. B. etwa ein Drittel für den Endpunkt Schmerzen, siehe Abbildung 4 in I Anhang B.2), und für diese Patientinnen und Patienten zum 2. Datenschnitt individuell maximal 2 weitere Erhebungen hätten hinzukommen können. In Bezug auf die patientenberichteten Endpunkte ist entsprechend durch den von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt (12.08.2024) kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem vorherigen Datenschnitt (15.02.2024) zu erwarten. Daher kann für die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte der Datenschnitt vom 15.02.2024 herangezogen werden.

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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ECHO	
Mortalität	
Gesamtmortalität	bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation ^a
FACT-Lym	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^b
<p>a. In den Studienunterlagen liegen zu patientenberichteten Endpunkten diskrepante Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung vor, zur Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt.</p> <p>b. Im Anschluss sollten von den Prüferinnen und Prüfern ausschließlich SUEs oder andere bedenkliche UEs berichtet werden, von denen angenommen wurde, dass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. In der Definition der Treatment emergent adverse Events für die Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen der Studie ECHO werden diese SUEs und andere bedenkliche UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Studie ECHO ist ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Nachbeobachtung über die gesamte Studiendauer vorgesehen. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind dagegen jeweils systematisch verkürzt.

Zu patientenberichteten Endpunkten liegen in den Studienunterlagen dabei diskrepante Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung vor. Gemäß Studienprotokoll Version 4.0 vom 06.06.2023 sollen patientenberichtete Endpunkte auch nach Abbruch der Therapie alle 12 Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie beobachtet werden. Im statistischem Analyseplan Version 4.0 vom 16.01.2024 wird dagegen angegeben, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte mit dem Abbruch der Therapie beendet werden sollte (beispielsweise, wenn die

Behandlungsphase aufgrund einer Progression, oder einer alternativen Therapie des Mantelzell-Lymphoms oder unakzeptabler Toxizität beendet wurde). Weitere Erhebungen > 1 Tag nach Therapieabbruch sollten in den Auswertungen nicht berücksichtigt werden. In Modul 4 A des Dossiers findet sich ebenfalls die Angabe, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte lediglich bis Therapieabbruch erfolgte. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen ausschließlich Erhebungen bis zum Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation umfassen, und im Rahmen der Studie keine weiteren Erhebungen nach Therapieabbruch bis zur Progression oder zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erfolgten.

Unabhängig von den diskrepanten Angaben zur Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität systematisch verkürzt, da keine Erhebung über die Krankheitsprogression bzw. das Behandlungsende hinaus erfolgte. Auch für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen systematisch verkürzte Beobachtungszeiten vor, da diese Endpunkte lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich bis zu 30 Tage erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 299	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 299
ECHO		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (5)	72 (5)
Altersgruppe		
< 70 Jahre	123 (41,1)	117 (39,1)
≥ 70 Jahre	176 (58,9)	182 (60,9)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	30 / 70
Geographische Region, n (%)		
Nordamerika	82 (27,4)	83 (27,8)
Westeuropa	46 (15,4)	46 (15,4)
andere ^a	171 (57,2)	170 (56,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	156 (52,2)	140 (46,8)
1	129 (43,1)	132 (44,1)
2	12 (4,0)	23 (7,7)
3	0 (0)	2 (0,7)
fehlend	2 (0,7)	2 (0,7)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	1,7 [0,0; 116,4]	1,5 [0,1; 142,4]
Ann Arbor-Stadium für Lymphome, n (%)		
I	2 (0,7)	1 (0,3)
II	15 (5,0)	11 (3,7)
III	31 (10,4)	24 (8,0)
IV	251 (83,9)	263 (88,0)
Vereinfachter MIPI Score, n (%)		
geringes Risiko (0–3)	99 (33,1)	101 (33,8)
intermediäres Risiko (4–5)	128 (42,8)	125 (41,8)
hohes Risiko (6–11)	72 (24,1)	73 (24,4)
MCL-Typ, n (%)		
klassisch	238 (79,6)	243 (81,3)
blastoid	26 (8,7)	20 (6,7)
pleomorph	15 (5,0)	18 (6,0)
andere	0 (0)	5 (1,7)
unbekannt	19 (6,4)	11 (3,7)
nicht erhoben	1 (0,3)	2 (0,7)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 299	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 299
Knochenmarksbeteiligung, n (%)		
Beteiligung	211 (70,6)	218 (72,9)
keine Beteiligung	82 (27,4)	75 (25,1)
nicht bestimmbar	1 (0,3)	2 (0,7)
fehlend	5 (1,7)	4 (1,3)
Ki-67, n (%)		
< 30 %	133 (44,5)	126 (42,1)
≥ 30 %	139 (46,5)	147 (49,2)
nicht bestimmbar	4 (1,3)	4 (1,3)
fehlend	23 (7,7)	22 (7,4)
Therapieabbruch, n (%) ^b	202 (67,6)	220 (73,6)
Studienabbruch, n (%) ^c	142 (47,5)	146 (48,8)
<p>a. Die Kategorie andere umfasst folgende Länder: Argentinien, Australien, Brasilien, China, Israel, Japan, Korea, Mexiko, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vietnam.</p> <p>b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): unerwünschtes Ereignis (42,5 % vs. 34,4 %), objektive Krankheitsprogression (10,4 % vs. 20,1 %), Widerruf der Einverständniserklärung (3,3 % vs. 2,0 %), Darüber hinaus haben 0,7 % vs. 0,7 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 4,7 % vs. Kontrollarm: 6,7 %).</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Tod (32,1 % vs. 34,4 %), Widerruf der Einverständniserklärung (11,7 % vs. 10,0 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; m: männlich; MIPI: MCL International Prognostic Index; Max: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt und überwiegend männlich (72 % vs. 70 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die aus Nordamerika oder Europa kamen, betrug ca. 43 %. Die Patientinnen und Patienten hatten überwiegend einen ECOG-PS von 0 oder 1, die meisten wiesen allerdings eine fortgeschrittene Erkrankung auf und befanden sich im Ann Arbor Stadium IV. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in den unterschiedlichen Risikokategorien des vereinfachten MIPI-Scores war zwischen den beiden Armen vergleichbar. Es wiesen 33,1 % vs. 33,8 % ein

geringes Risiko, 42,8 % vs. 41,8 % ein intermediäres Risiko und 24,1 % vs. 24,4 % ein hohes Risiko auf.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren unerwünschte Ereignisse (UEs) (42,5 % vs. 34,4 %) und objektive Krankheitsprogression (10,4 % vs. 20,1 %), wobei sich jeweils ein deutlicher Unterschied in den Abbruchgründen zwischen den Studienarmen zeigt. Im Interventionsarm brachen mehr Patientinnen und Patienten die Therapie aufgrund von UEs ab, während im Vergleichsarm mehr Patientinnen und Patienten die Therapie aufgrund einer objektiven Krankheitsprogression abbrachen.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 299	Bendamustin + Rituximab N = 299
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
Behandlungsdauer ^a Acalabrutinib/Placebo [Monate]	n = 297	n = 296
Median [Q1; Q3]	28,6 [10,1; 54,3]	24,6 [8,3; 50,4]
Mittelwert (SD)	32,5 (23,5)	29,1 (23,1)
Behandlungsdauer ^a Bendamustin [Monate]	n = 297	n = 296
Median [Q1; Q3]	5,6 [5,5; 5,8]	5,6 [5,5; 5,7]
Mittelwert (SD)	5,3 (1,3)	5,2 (1,2)
Behandlungsdauer ^a Rituximab [Monate]	n = 297	n = 297
Median [Q1; Q3]	27,5 [11,4; 27,6]	23,9 [7,6; 27,6]
Mittelwert (SD)	20,3 (9,5)	18,4 (10,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^{b, c}		
Median [Min; Max]	46,9 [0,0; 80,4]	45,7 [0,0; 81,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität ^d		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	25,3 [0,0; 73,1]	21,3 [0,0; 76,4]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	25,3 [0,0; 73,1]	21,3 [0,0; 76,4]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
FACT-Lym		
Median [Min; Max]	25,3 [0,0; 73,1]	21,3 [0,0; 76,4]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^{a, e}		
	n = 297	n = 297
Median [Min; Max]	29,8 [0,2; 80,4]	26,3 [0,1; 77,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 299	Bendamustin + Rituximab N = 299
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
<p>a. Angaben beziehen sich nur auf die Safety-Population. b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller Patientinnen und Patienten berechnet. c. Zum ausgewerteten, von der FDA geforderten Datenschnitt vom 12.08.2024 liegen keine Angaben vor. d. Der Beobachtungszeitraum ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der letzten Bewertung des Fragebogens oder dem Datum des Datenschnitts. Patientinnen und Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Messungen werden mit einer Dauer von einem Tag zusammengefasst. e. Der Beobachtungszeitraum ist definiert als die Dauer vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum des Datenschnitts, 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation + 7 Tage für klinische Labortests, Datum des Beginns einer nachfolgenden Krebstherapie (einschließlich des Datums des Beginns einer Acalabrutinib-Monotherapie) oder Datum des Todes.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mittleren bzw. medianen Behandlungs- und die medianen Beobachtungsdauern sind zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Tendenziell zeigen sich für Acalabrutinib und Rituximab im Interventionsarm zwar etwas längere mediane Behandlungsdauern als für Placebo und Rituximab im Vergleichsarm, über die Endpunktkategorien hinweg sind die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen aber dennoch vergleichbar.

Für die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben ist jedoch zu beachten, dass sich diese auf den 1. Datenschnitt zur präspezifizierten Interimsanalyse vom 15.02.2024 bezieht und nicht auf den für die vorliegende Bewertung herangezogen 2. Datenschnitt vom 12.08.2024. Da die Beobachtungsdauern der weiteren Endpunkte jeweils an das Behandlungsende gekoppelt sind, sind diese im Gegensatz zur Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben auch zum 1. Datenschnitt bereits deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter der Therapie bzw. bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung treffen.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 0,5$ % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab	Placebo + Bendamustin + Rituximab
	N = 299	N = 299
ECHO		
Gesamt	30 (10,0)	88 (29,4)
Acalabrutinib	1 (0,3)	54 (18,1)
CHOP	2 (0,7)	4 (1,3)
FLU/CY/CAR-T	1 (0,3)	2 (0,7)
Ibrutinib	5 (1,7)	11 (3,7)
Ibrutinib/Ixazomib ^a	0 (0)	2 (0,7)
Lenalidomid	1 (0,3)	4 (1,3)
Pirtobrutinib	2 (0,7)	3 (1,0)
R-BAC	0 (0)	2 (0,7)
R-CHOP	1 (0,3)	5 (1,7)
R-CHOP/R-AraC	1 (0,3)	3 (1,0)
R-CHOP/R-DHAOx	0 (0)	2 (0,7)
R-DHAOx	0 (0)	2 (0,7)
R-GEMOx	0 (0)	2 (0,7)
R-Lenalidomid	2 (0,7)	2 (0,7)
Strahlentherapie	1 (0,3)	2 (0,7)
Rituximab	3 (1,0)	1 (0,3)
Umbralisib/Ublituximab ^a	2 (0,7)	1 (0,3)
Venetoclax	1 (0,3)	3 (1,0)
VRCAP	1 (0,3)	3 (1,0)
Zanubrutinib	2 (0,7)	4 (1,3)

a. Anwendung fand im Rahmen einer klinischen Studie statt.

AraC: Cytarabin; BAC: Bendamustin + Cytarabin; CAR-T: Chimäre Antigen Rezeptor-T-Zellen; CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n; CY: Cyclophosphamid; DHAOX: Dexamethason + Hochdosis-Cytarabin + Oxaliplatin; FLU: Fludarabin; GEMOx: Gemcitabin + Oxaliplatin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; R: Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VRCAP: Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison

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.

Insgesamt wurden zur Interimsanalyse (15.02.2024) für 30 vs. 88 Patientinnen und Patienten die Gabe von mindestens einer antineoplastischen Folgetherapie dokumentiert. Im Interventionsarm wurden die einzelnen Wirkstoffe dabei jeweils nur bei einzelnen Patientinnen und Patienten eingesetzt, und es zeigte sich keine Häufung bestimmter Folgetherapien. Im Vergleichsarm erhielt dagegen der Großteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie eine Behandlung mit Acalabrutinib als Monotherapie im Rahmen der Studie (51 von 88). Darüber hinaus erhielten einige Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi) außerhalb der Studie, darunter der Großteil Ibrutinib (11 Patientinnen und Patienten), aber vereinzelt auch Acalabrutinib (3 Patientinnen und Patienten), Pirtobrutinib und Zanubrutinib. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie ist verglichen mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progress im Interventionsarm sehr gering. Insgesamt wurde im Interventionsarm bei 57 Patientinnen und Patienten eine Progression festgestellt und für 30 Patientinnen und Patienten der Beginn einer Folgetherapie dokumentiert. Von diesen 30 Patientinnen und Patienten erhielten 8 Patientinnen und Patienten vor Progression eine Folgetherapie und wurden deshalb zensiert. Somit wird angenommen, dass die restlichen 22 Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhielten, nachdem eine Krankheitsprogression aufgetreten ist. Dies entspräche 39 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression im Interventionsarm. Für den Vergleichsarm ist der Anteil wesentlich höher. Hier wurde ein Progress bei 99 Patientinnen und Patienten festgestellt und für 88 Patientinnen und Patienten wurde der Beginn einer Folgetherapie dokumentiert. Von diesen 88 Patientinnen und Patienten wurden 14 aufgrund einer Folgetherapie vor Progression zensiert. Unter analogen Annahmen hätten entsprechend 75 % der Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie benötigten, diese erhalten.

Bei älteren Patientinnen und Patienten mit einer rezidierten Erkrankung nach einer Immunchemotherapie ist laut europäischer und britischer Leitlinie [4,18] eine Behandlung mit einem kovalent bindenden 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 [20]), weshalb der therapeutische Stellenwert von Acalabrutinib im deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Für Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem 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 anderen kovalent-bindendem BTKi ggf. in Kombination mit Venetoclax [4,18]. 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ECHO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ECHO als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie weltweit durchgeführt wurde, und keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geographischen Regionen innerhalb der Studie vorliegen. Weiter führt der pU aus, dass das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ECHO etwas höher sei als das mittlere Erkrankungsalter gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), womit die Studie aus Sicht des pU tendenziell eine ältere Patientenpopulation abdeckt. Allerdings sei zu berücksichtigen, dass das Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. Der pU beschreibt hierzu, dass eine autologe Stammzelltransplantation gemäß Leitlinie der DGHO [21] nur für Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren empfohlen wird. Somit entspräche die Patientenpopulation der Studie der zur erwartenden Population im Anwendungsgebiet. Auch die Geschlechterverteilung in der Studie spiegelt aus Sicht des pU die Angaben der DGHO Leitlinie wider. Abschließend kommt der pU zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studie ECHO auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
 - Blutungen (standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Abfrage [SMQ], UEs)
 - Schwere Blutungen (SMQ, schwere UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Herzkrankungen (SOC, schwere UEs) ^a	Blutungen (SMQ ^c , UEs)	Schwere Blutungen (SMQ ^c , schwere UEs) ^a	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) ^a	Weitere spezifische UEs ^{a, d}	
ECHO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3 .
b. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente
c. operationalisiert über die SMQ Blutungen ohne Ereignisse die auf Laborwerten beruhen
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erbrechen (PT, UEs), Kopfschmerzen (PT, UEs), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) und Hepatotoxizität (operationalisiert über schwere UEs der SMQs Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen [narrow]; Hepatitis, nicht infektiös [narrow]; Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome [narrow]).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den Endpunkten

Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EORTC QLQ-C30: jeweils Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100)
- EQ-5D VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100)
- FACT-Lym: Verschlechterung um $\geq 25,2$ Punkte (Skalenspannweite 0 bis 168)

Die Responsekriterien des EORTC QLQ-C30, des EQ-5D VAS und des FACT-Lym waren gemäß Studienplanung nicht präspezifiziert. Da die für die Auswertungen verwendeten Responsekriterien den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [22] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden, entsprechen, werden die Responderanalysen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

UEs, SUEs und schwere UEs

Bei der Betrachtung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Dagegen können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [22]. Der pU legt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation sind die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jedoch hinreichend ähnlich (siehe Tabelle 10), um für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Operationalisierung von Blutungen und schweren Blutungen

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu verschiedenen vom ihm als Events of clinical Interest (ECIs) bezeichneten UEs vor. Dabei handelt es sich um gemäß Studienplanung prädefinierte UEs von besonderem Interesse, die zum Teil über Sammlungen von einzelnen bevorzugten Begriffen (PTs), SOCs oder SMQs erfasst wurden. Dabei legt der pU für alle ECIs jeweils Auswertungen zu allen UEs unabhängig vom Schweregrad vor, sowie Auswertungen zu schweren UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 und zu SUEs. Um den Endpunkt Blutungen zu erheben, war gemäß Studienplanung als ECI die SMQ Blutungen (ohne Laborwerte) präspezifiziert. Diese wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, um den Endpunkt Blutungen abzubilden. Schwere Blutungen wurden zudem gemäß Studienplanung über schwere UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 der SMQ Blutungen (ohne Laborwerte) erfasst, unter zusätzlicher Berücksichtigung aller SUEs der SMQ sowie jeglicher Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS), unabhängig vom Schweregrad, erhoben anhand einer präspezifizierten Sammlung von PTs. Da in diese Operationalisierung entsprechend auch nicht schwere / nicht schwerwiegende Ereignisse eingehen, ist diese nicht geeignet, den Endpunkt schwere Blutungen für die vorliegende Nutzenbewertung abzubilden. Der Endpunkt schwere Blutungen wird für die vorliegende Bewertung stattdessen über die schweren UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 der SMQ Blutungen (ohne Laborwerte) operationalisiert. Die eingehenden Ereignisse stimmen dabei mit den schweren UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 überein, die in der Operationalisierung von schweren Blutungen als ECI gemäß Studienplanung aufgetreten sind. Darüber hinaus ist

anzumerken, dass sich weder bei Betrachtung der schweren Blutungen über die UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 der SMQ Blutungen (ohne Laborwerte) noch unter Hinzunahme der SUEs und der Blutungen des ZNS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben (siehe Tabelle 16). Ob schwerwiegende Blutungen sowie Blutungen des ZNS in der Operationalisierung neben den schweren UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 der SMQ Blutungen (ohne Laborwerte) zusätzlich berücksichtigt werden oder nicht, bleibt für die vorliegende Bewertung daher ohne Konsequenz.

14.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^a	Blutungen (SMQ ^c , UEs)	Schwere Blutungen (SMQ ^c , schwere UEs) ^a	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) ^a	Weitere spezifische UEs ^{a, d}
ECHO	N	H ^e	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3 .
b. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente
c. operationalisiert über die SMQ Blutungen ohne Ereignisse die auf Laborwerten beruhen
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erbrechen (PT, UEs), Kopfschmerzen (PT, UEs), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) und Hepatotoxizität (operationalisiert über schwere UEs der SMQs Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen [narrow]; Hepatitis, nicht infektiös [narrow]; Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome [narrow]).
e. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2)
f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien als hoch bewertet (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) sowie den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (außer bei Abbruch wegen UEs) wird ebenfalls jeweils als hoch bewertet. Für diese Endpunkte liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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 (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Daher bleibt für die Ergebnisse der Studie unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Auf Basis der Studie ECHO können somit unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab mit Placebo + Bendamustin + Rituximab bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt, Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ECHO					
Mortalität (Datenschnitt vom 12.08.2024)					
Gesamtüberleben	299	n. e. [72,1.; n. b.] 105 (35,1)	299	n. e. [73,8; n. b.] 113 (37,8)	0,87 [0,67; 1,14] ^a ; k. A.
Morbidität (Datenschnitt vom 15.02.2024)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)					
Fatigue	299	3,9 [3,7; 6,5] 190 (63,5)	299	4,1 [3,7; 7,0] 161 (53,8)	1,16 [0,94; 1,44]; 0,166 ^c
Übelkeit und Erbrechen	299	50,8 [32,2; n. b.] 110 (36,8)	299	39,4 [25,9; n. b.] 105 (35,1)	0,95 [0,72; 1,24]; 0,696 ^a
Schmerzen	299	13,9 [10,2; 17,6] 157 (52,5)	299	21,4 [17,5; 36,1] 119 (39,8)	1,37 [1,08; 1,74]; 0,011 ^a
Dyspnoe	299	28,8 [21,2; 39,6] 122 (40,8)	299	28,6 [21,6; 58,2] 99 (33,1)	1,10 [0,85; 1,44]; 0,475 ^a
Schlaflosigkeit	299	28,7 [17,6; 39,4] 126 (42,1)	299	36,4 [21,2; 69,0] 103 (34,4)	1,20 [0,92; 1,56]; 0,176 ^a
Appetitverlust	299	24,9 [10,2; 61,3] 129 (43,1)	299	35,9 [18,4; 58,3] 105 (35,1)	1,13 [0,87; 1,46]; 0,355 ^a
Verstopfung	299	35,7 [21,5; n. b.] 112 (37,5)	299	28,6 [13,8; n. b.] 108 (36,1)	0,87 [0,67; 1,14]; 0,344 ^a
Diarrhö	299	28,6 [14,3; 50,5] 119 (39,8)	299	47,2 [39,6; n. b.] 85 (28,4)	1,36 [1,03; 1,80]; 0,030 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)	299	50,7 [25,0; n. b.] 111 (37,1)	299	47,2 [35,9; n. b.] 88 (29,4)	1,18 [0,89; 1,57]; 0,248 ^a

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 15.02.2024)					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					
globaler Gesundheitsstatus	299	13,9 [7,1; 21,3] 146 (48,8)	299	21,2 [13,8; 39,6] 117 (39,1)	1,18 [0,92; 1,51]; 0,197 ^c
körperliche Funktion	299	17,5 [10,2; 25,2] 147 (49,2)	299	13,9 [6,4; 24,6] 138 (46,2)	0,90 [0,71; 1,14]; 0,385 ^c
Rollenfunktion	299	13,8 [6,8; 21,3] 161 (53,8)	299	10,1 [6,5; 17,7] 147 (49,2)	0,96 [0,76; 1,20]; 0,701 ^c
emotionale Funktion	299	58,0 [32,5; n. b.] 95 (31,8)	299	52,4 [21,3; n. b.] 96 (32,1)	0,80 [0,60; 1,06]; 0,120 ^a
kognitive Funktion	299	14,3 [10,4; 25,0] 146 (48,8)	299	13,9 [10,2; 17,8] 147 (49,2)	0,88 [0,70; 1,10]; 0,273 ^a
soziale Funktion	299	10,2 [6,5; 17,5] 161 (53,8)	299	10,3 [6,5; 25,1] 137 (45,8)	1,09 [0,87; 1,38]; 0,461 ^c
FACT-Lym – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f					
Gesamtscore	299	n. e. 56 (18,7)	299	69,0 [65,0; n. b.] 46 (15,4)	1,08 [0,73; 1,60]; 0,713 ^a
körperliches Wohlbefinden ^g	299	65,3 [39,7; n. b.] 100 (33,4)	299	46,9 [24,9; n. b.] 106 (35,5)	0,87 [0,66; 1,14] ^a
soziales / familiäres Wohlbefinden ^g	299	28,5 [17,7; 39,6] 125 (41,8)	299	28,3 [14,0; 32,5] 112 (37,5)	0,95 [0,74; 1,23] ^a
emotionales Wohlbefinden ^h	299	58,3 [47,1; n. b.] 81 (27,1)	299	n. e. 67 (22,4)	1,08 [0,78; 1,50] ^a
funktionales Wohlbefinden ^g	299	24,9 [10,3; 39,6] 133 (44,5)	299	28,6 [17,6; 47,1] 110 (36,8)	1,12 [0,87; 1,45] ^c
lymphomspezifische Subskala ⁱ	299	n. e. 56 (18,7)	299	n. e. 52 (17,4)	0,96 [0,66; 1,40] ^a

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach MIPI-Score; Profile-Likelihood-Konfidenzintervalle; p-Wert basiert auf 2-seitigem stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>c. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach MIPI-Score und Region; Profile-Likelihood-Konfidenzintervalle; p-Wert basiert auf 2-seitigem stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>f. Eine Abnahme des Gesamtscores des FACT-Lym um $\geq 25,2$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 168).</p> <p>g. Eine Abnahme um $\geq 4,2$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 28).</p> <p>h. Eine Abnahme um $\geq 3,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 24).</p> <p>i. Eine Abnahme um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 60).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mantelzell-Lymphom; MIPI: MCL International Prognostic Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ECHO					
Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.02.2024)					
UEs (ergänzend dargestellt)	297	296 (99,7)	297	294 (99,0)	–
SUEs	297	205 (69,0)	297	184 (62,0)	1,11 [0,99; 1,25]; 0,074
schwere UEs ^b	297	264 (88,9)	297	262 (88,2)	1,01 [0,95; 1,07]; 0,865
Abbruch wegen UEs ^c	297	150 (50,5)	297	105 (35,4)	1,43 [1,18; 1,73]; <0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^b	297	23 (7,7)	297	18 (6,1)	1,28 [0,70; 2,32]; 0,533
Blutungen (SMQ ^d , UEs)	297	84 (28,3)	297	51 (17,2)	1,65 [1,21; 2,24]; 0,001
Schwere Blutungen (SMQ ^d , schwere UEs) ^{b,e}	297	6 (2,0)	297	10 (3,4)	0,60 [0,22; 1,63]; 0,327
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) ^b	297	122 (41,1)	297	101 (34,0)	1,21 [0,98; 1,49]; 0,078
weitere spezifische UEs					
Erbrechen (PT, UEs)	297	76 (25,6)	297	41 (13,8)	1,85 [1,31; 2,61]; <0,001
Kopfschmerzen (PT, UEs)	297	90 (30,3)	297	42 (14,1)	2,14 [1,54; 2,98]; <0,001
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	297	7 (2,4)	297	18 (6,1)	0,39 [0,16; 0,92]; 0,026
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) ^b	297	47 (15,8)	297	12 (4,0)	3,92 [2,12; 7,23]; <0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) ^b	297	30 (10,1)	297	11 (3,7)	2,73 [1,39; 5,34]; 0,002
Hepatotoxizität (schwere UEs) ^{b, f}	297	20 (6,7)	297	6 (2,0)	3,33 [1,36; 8,18]; 0,005

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23])</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente</p> <p>d. operationalisiert über die SMQ Blutungen ohne Ereignisse die auf Laborwerten beruhen</p> <p>e. Bei der Operationalisierung von schweren Blutungen gemäß Studienplanung (unter Hinzunahme von SUEs und ZNS-Blutungen zusätzlich zu schweren UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 der SMQ Blutungen) traten 7 Ereignisse im Interventionsarm und 16 Ereignisse im Vergleichsarm auf. Daraus ergibt sich ein RR [95 %-KI] von 0,44 [0,18; 1,05] und ein p-Wert von 0,060. Zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>f. operationalisiert über schwere UEs der SMQs Lebersversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen (narrow); Hepatitis, nicht infektiös (narrow); Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (narrow)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2).

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 (siehe Abschnitt I 5.1). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- vereinfachter MIPI-Score (geringes oder intermediäres Risiko [0 bis 5] vs. hohes Risiko [6 bis 11])

Subgruppenanalysen für Alter, Geschlecht und vereinfachter MIPI-Score waren gemäß Studienplanung für das Gesamtüberleben präspezifiziert. Für das Merkmal Alter liegen Ergebnisse zu Subgruppenanalysen basierend auf 2 unterschiedlichen, präspezifizierten Trennwerten von 70 Jahren und 75 Jahren vor. Die Einteilung in die Alterskategorien < 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre wird in der vorliegenden Indikation als inhaltlich sinnvoll

eingeschätzt, da ein Alter von 70 Jahren einer prognostisch relevanten Altersgrenze gemäß vereinfachtem MIPI-Score entspricht [24].

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für alle dargestellten Endpunkte Subgruppenanalysen vor, außer für die Endpunkte Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs). Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen in Modul 4 A des Dossiers zudem ausschließlich Subgruppenanalysen für den präspezifizierten Interimsdatenschnitt vom 15.02.2024 vor, jedoch nicht für den von der FDA geforderten Datenschnitt vom 12.08.2024. Für den präspezifizierten Interimsdatenschnitt vom 15.02.2024 zeigt sich jedoch für keines der relevanten Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation. Darüber hinaus ist auf Basis der vorliegenden Subgruppenergebnisse zum Interimsdatenschnitt mit hinreichender Sicherheit davon auszugehen, dass für den von der FDA geforderten Datenschnitt kein relevanter Unterschied zum Nachteil der Intervention für einzelne Subgruppen vorliegt.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU betrachtet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses, und nutzt als Effektmaß das HR. Auch die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für diese Endpunktkategorie basieren auf dem HR. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch, im Gegensatz zum Vorgehen des pU für die Nebenwirkungsendpunkte Analysen zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis mit dem Effektmaß RR, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auswertungen auf Basis des RR sind daher auch für die Subgruppenanalysen vorzuziehen. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob unter Anwendung des HR eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall war, wurde ein Interaktionstest mittels Q-Test, auf Basis des RR, durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen der Subgruppenergebnisse sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^a)						
Alter						
< 70 Jahre	123	6,5 [3,8; 17,4] 73 (59,3)	117	28,6 [3,8; n. b.] 47 (40,2)	1,51 [1,05; 2,19]	0,026 ^b
≥ 70 Jahre	176	17,5 [6,5; 24,9] 88 (50,0)	182	10,1 [3,9; 17,5] 90 (49,5)	0,90 [0,67; 1,21]	0,498 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,031 ^b
<p>a. Eine Abnahme des Scores EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell, beinhaltet die Kovariable Subgruppe sowie den Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung; Profile-Likelihood-Konfidenzintervalle.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30</p>						

Tabelle 18: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab		Placebo + Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)						
Erbrechen (PT, UEs)						
vereinfachter MIPI-Score						
geringes / intermediäres Risiko (0–5) ^b	225 ^a	66 (29,3) ^a	225 ^a	29 (12,9) ^a	2,28 [1,53; 3,38]	k. A.
<i>geringes Risiko (0–3)</i>	99	34 (34,3)	101	15 (14,9)	2,31 [1,35; 3,97]	k. A.
<i>intermediäres Risiko (4–5)</i>	126	32 (25,4)	124	14 (11,3)	2,25 [1,26; 4,01]	k. A.
hohes Risiko (6–11)	72	10 (13,9)	72	12 (16,7)	0,83 [0,38; 1,81]	k. A.
Gesamt					Interaktion ^c :	0,023
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)						
Geschlecht						
männlich	212	2 (0,9)	208	15 (7,2)	0,13 [0,03; 0,56]	k. A.
weiblich	85	5 (5,9)	89	3 (3,4)	1,75 [0,43; 7,08]	k. A.
Gesamt					Interaktion ^c :	0,012
Hepatotoxizität (schwere UEs)^{d, e}						
vereinfachter MIPI-Score						
geringes / intermediäres Risiko (0–5) ^b	225 ^a	18 (8,0) ^a	225 ^a	3 (1,3) ^a	6,00 [1,79; 20,08]	k. A.
<i>geringes Risiko (0–3)</i>	99	9 (9,1)	101	1 (1,0)	9,18 [1,19; 71,13]	k. A.
<i>intermediäres Risiko (4–5)</i>	126	9 (7,1)	124	2 (1,6)	4,43 [0,98; 20,09]	k. A.
hohes Risiko (6–11)	72	2 (2,8)	72	3 (4,2)	0,67 [0,11; 3,87]	k. A.
Gesamt					Interaktion ^c :	0,044
a. eigene Berechnung						
b. Zusammenfassung der Subgruppen geringes Risiko und intermediäres Risiko						
c. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
e. operationalisiert über schwere UEs der SMQs: Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen (narrow); Hepatitis, nicht infektiös (narrow); Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (narrow)						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MCL: Mantelzell- Lymphom; MIPI: MCL International Prognostic Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

soziale Funktion

Für die Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe < 70 Jahre 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 geringeren Nutzen von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre 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 für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Erbrechen (PT, UEs)

Für den Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) liegt 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 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.

Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko (6 bis 11) im vereinfachten MIPI-Score zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

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

Für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor.

Bei Männern zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Placebo + Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich

ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Bei Frauen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Hepatotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hepatotoxizität (schwere UEs) liegt 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 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.

Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko (6 bis 11) im vereinfachten MIPI-Score zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Symptomatik und Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zu Symptomatik und Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Schmerzen und Diarrhö)

Für die Skalen Schmerzen und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs ist für die vorliegende Bewertung operationalisiert als Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der überwiegende Anteil der Abbrüche der einzelnen Wirkstoffkomponenten auf schwere UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 zurückging. So wiesen zum Datenschnitt vom 15.02.2024 etwa 72 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Acalabrutinib bzw. Placebo geführt haben, etwa 88 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Bendamustin geführt haben und 69 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Rituximab geführt haben, einen CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass überwiegend schwere UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 zum Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente geführt haben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird für die vorliegende Bewertung daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität (Datenschnitt vom 12.08.2024)		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,67; 1,14]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	3,9 vs. 4,1 Monate HR: 1,16 [0,94; 1,44]; p = 0,166	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	50,8 vs. 39,4 Monate HR: 0,95 [0,72; 1,24]; p = 0,696	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	13,9 vs. 21,4 Monate HR: 1,37 [1,08; 1,74]; HR: 0,73 [0,57; 0,93] ^c ; p = 0,011	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Dyspnoe	28,8 vs. 28,6 Monate HR: 1,10 [0,85; 1,44]; p = 0,475	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	28,7 vs. 36,4 Monate HR: 1,20 [0,92; 1,56]; p = 0,176	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	24,9 vs. 35,9 Monate HR: 1,13 [0,87; 1,46]; p = 0,355	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	35,7 vs. 28,6 Monate HR: 0,87 [0,67; 1,14]; p = 0,344	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö	28,6 vs. 47,2 Monate HR: 1,36 [1,03; 1,80]; HR: 0,74 [0,56; 0,97] ^c ; p = 0,030	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	50,7 vs. 47,2 Monate HR: 1,18 [0,89; 1,57]; p = 0,248	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	13,9 vs. 21,2 Monate HR: 1,18 [0,92; 1,51]; p = 0,197	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	17,5 vs. 13,9 Monate HR: 0,90 [0,71; 1,14]; p = 0,385	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	13,8 vs. 10,1 Monate HR: 0,96 [0,76; 1,20]; p = 0,701	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	58,0 vs. 52,4 Monate HR: 0,80 [0,60; 1,06]; p = 0,120	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	14,3 vs. 13,9 Monate HR: 0,88 [0,70; 1,10]; p = 0,273	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion		
Alter		
< 70 Jahre	6,5 vs. 28,6 Monate HR: 1,51 [1,05; 2,19]; HR: 0,66 [0,46; 0,95] ^c ; p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
≥ 70 Jahre	17,5 vs. 10,1 Monate HR: 0,90 [0,67; 1,21]; p = 0,498	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
FACT-Lym – Zeit bis zur 1. Verschlechterung	n. e. vs. 69,0 Monate HR: 1,08 [0,73; 1,60]; p = 0,713	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
SUEs	69,0 % vs. 62,0 % RR: 1,11 [0,99; 1,25]; p = 0,074	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	88,9 % vs. 88,2 % RR: 1,01 [0,95; 1,07]; p = 0,865	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	50,5 % vs. 35,4 % RR: 1,43 [1,18; 1,73]; RR: 0,70 [0,58; 0,85] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (schwere UEs)	7,7 % vs. 6,1 % RR: 1,28 [0,70; 2,32]; p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (UEs)	28,3 % vs. 17,2 % RR: 1,65 [1,21; 2,24]; RR: 0,61 [0,45; 0,83] ^c ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schwere Blutungen (schwere UEs)	2,0 % vs. 3,4 % RR: 0,60 [0,22; 1,63]; p = 0,327	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	41,1 % vs. 34,0 % RR: 1,21 [0,98; 1,49]; p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
weitere spezifische UEs		
Erbrechen (UEs)		
vereinfachter MIPI-Score geringes / intermediäres Risiko (0–5)	29,3 % vs. 12,9 % RR: 2,28 [1,53; 3,38]; RR: 0,44 [0,30; 0,65] ^c ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
hohes Risiko (6–11)	13,9 % vs. 16,7 % RR: 0,83 [0,38; 1,81]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kopfschmerzen (UEs)		
	30,3 % vs. 14,1 % RR: 2,14 [1,54; 2,98]; RR: 0,47 [0,34; 0,65] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)		
Geschlecht		
männlich	0,9 % vs. 7,2 % RR: 0,13 [0,03; 0,56]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
weiblich	5,9 % vs. 3,4 % RR: 1,75 [0,43; 7,08]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)		
	15,8 % vs. 4,0 % RR: 3,92 [2,12; 7,23]; RR: 0,26 [0,14; 0,47] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)		
	10,1 % vs. 3,7 % RR: 2,73 [1,39; 5,34]; RR: 0,37 [0,19; 0,72] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hepatotoxizität (schwere UEs)		
vereinfachter MIPI-Score		
geringes / intermediäres Risiko (0–5)	8,0 % vs. 1,3 % RR: 6,00 [1,79; 20,08]; RR: 0,17 [0,05; 0,56] ^c ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
hohes Risiko (6–11)	2,8 % vs. 4,2 % RR: 0,67 [0,11; 3,87]; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCL: Mantelzell-Lymphom; MIPI: MCL International Prognostic Index; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 70 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Hepatotoxizität (schwere UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ vereinfachter MIPI-Score (geringes / intermediäres Risiko [0–5]): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erbrechen (UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ vereinfachter MIPI-Score (geringes / intermediäres Risiko [0–5]): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Kopfschmerzen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
MCL: Mantelzell-Lymphom; MIPI: MCL International Prognostic Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhaltungstherapie mit Rituximab^h 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<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 & Wait“) nicht in Betracht kommt. Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p>		

Tabelle 21: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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> <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 [2,3]. 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 [4,5] 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 [6,7]. 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.</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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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>.
3. 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).
4. 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>.
5. 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.
6. 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>.
7. 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.
8. Acerta Pharma, AstraZeneca. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (ECHO); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
9. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie ECHO - OS-Update [unveröffentlicht]. 2024.
10. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie ECHO [unveröffentlicht]. 2025.

11. Acerta Pharma. A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840>.
12. Acerta Pharma. A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma [online]. [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26.
13. Acerta Pharma. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509354-58-00>.
14. Wang M, Salek D, Belada D et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2025: 101200jco2500690. <https://doi.org/10.1200/jco-25-00690> 10.1200/JCO-25-00690.
15. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Onkovis. Benda-onkovis 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 12.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Roche. MabThera i.v. [online]. 06.2025 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Monotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-90>.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom [online]. 2023 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@pdf-latest?filename=mantelzell-lymphom.pdf>.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

24. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558-565.

<https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Acalabrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(acalabrutinib OR ACP-196) [Other terms] AND (Mantle-Cell Lymphoma [Condition/disease])

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
acalabrutinib* OR ACP-196 OR ACP196 OR (ACP 196)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
acalabrutinib, ACP-196, ACP196 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Gesamtüberleben

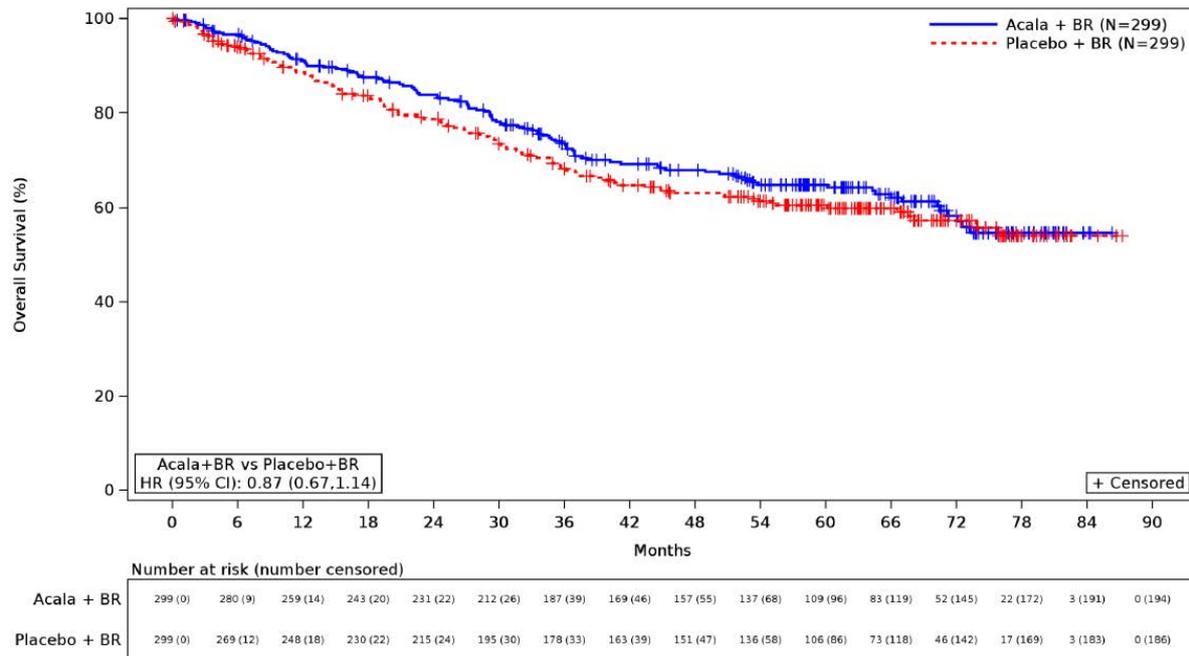


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ECHO, Datenschnitt vom 12.08.2024)

I Anhang B.2 Morbidität

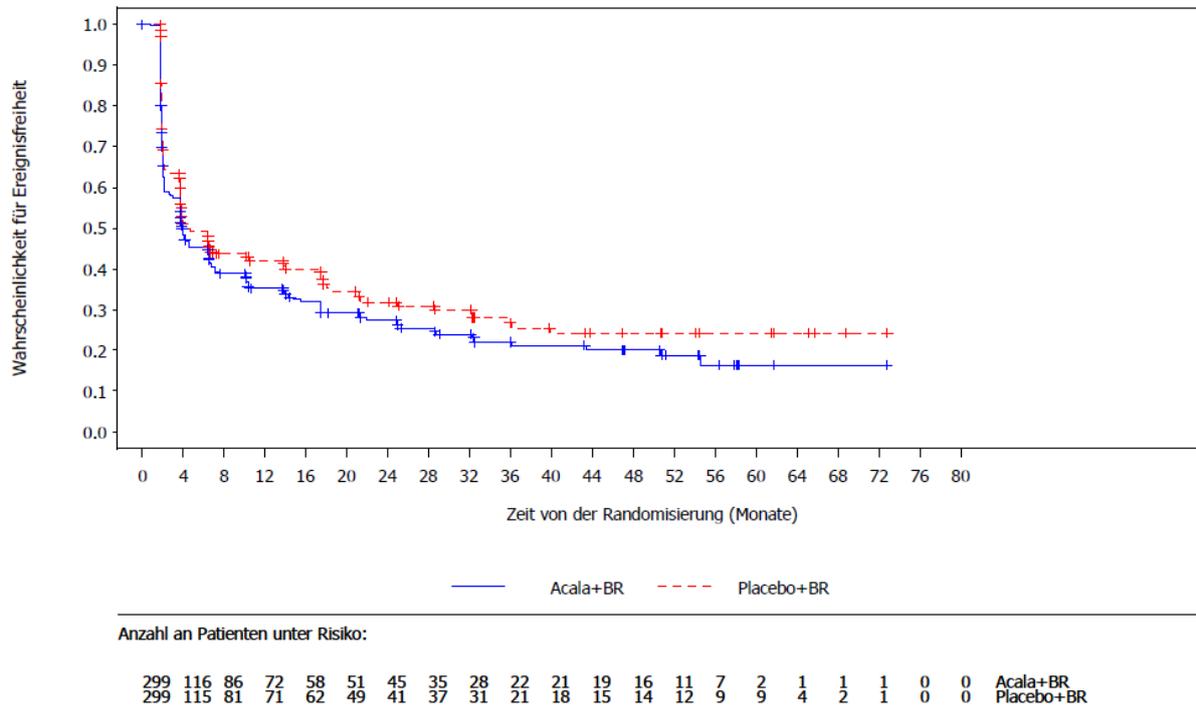


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

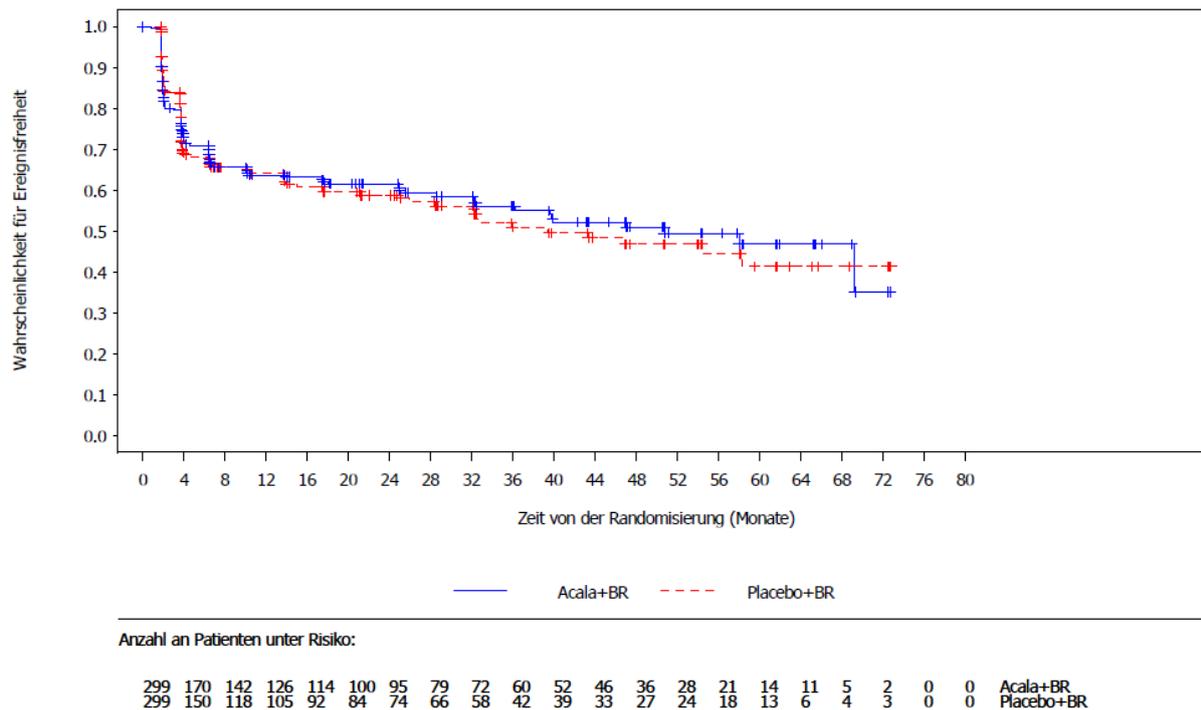


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

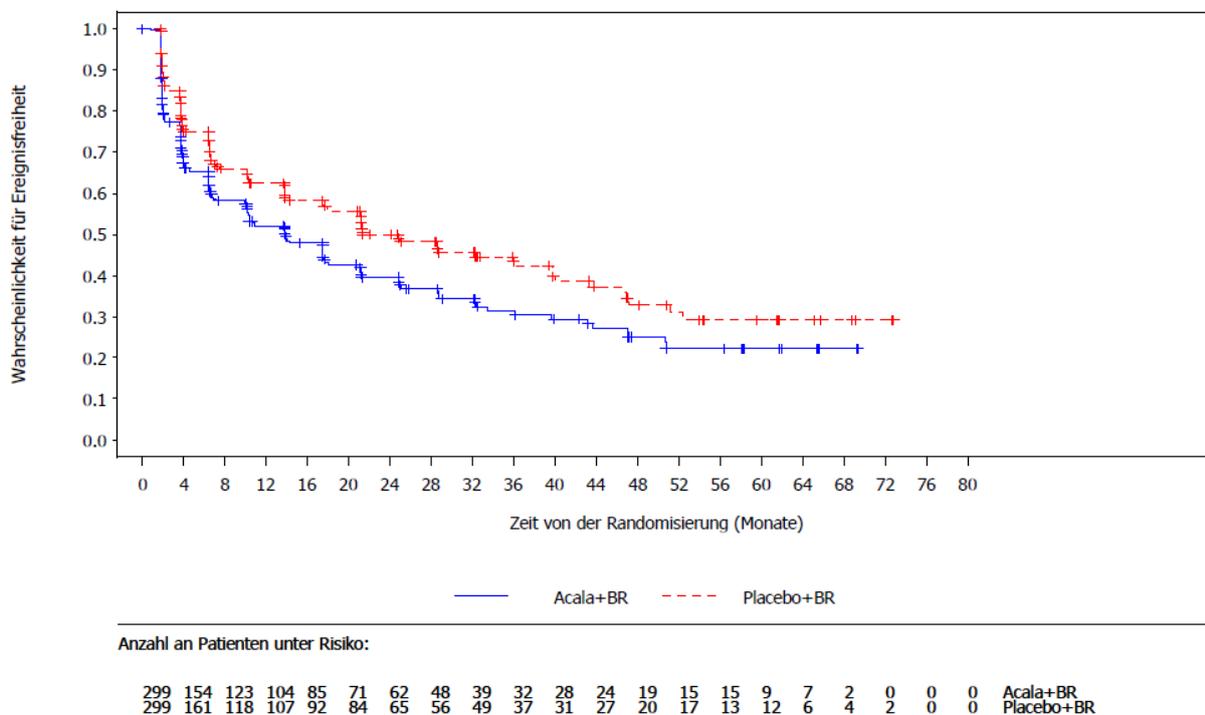


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

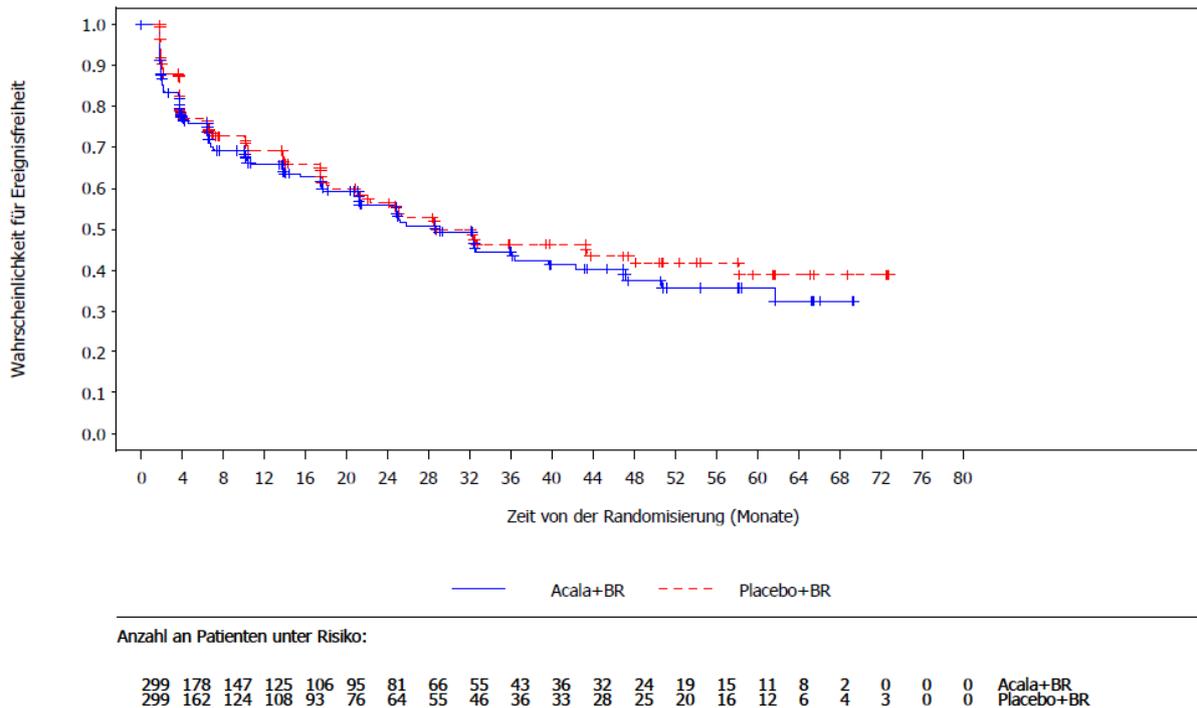


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

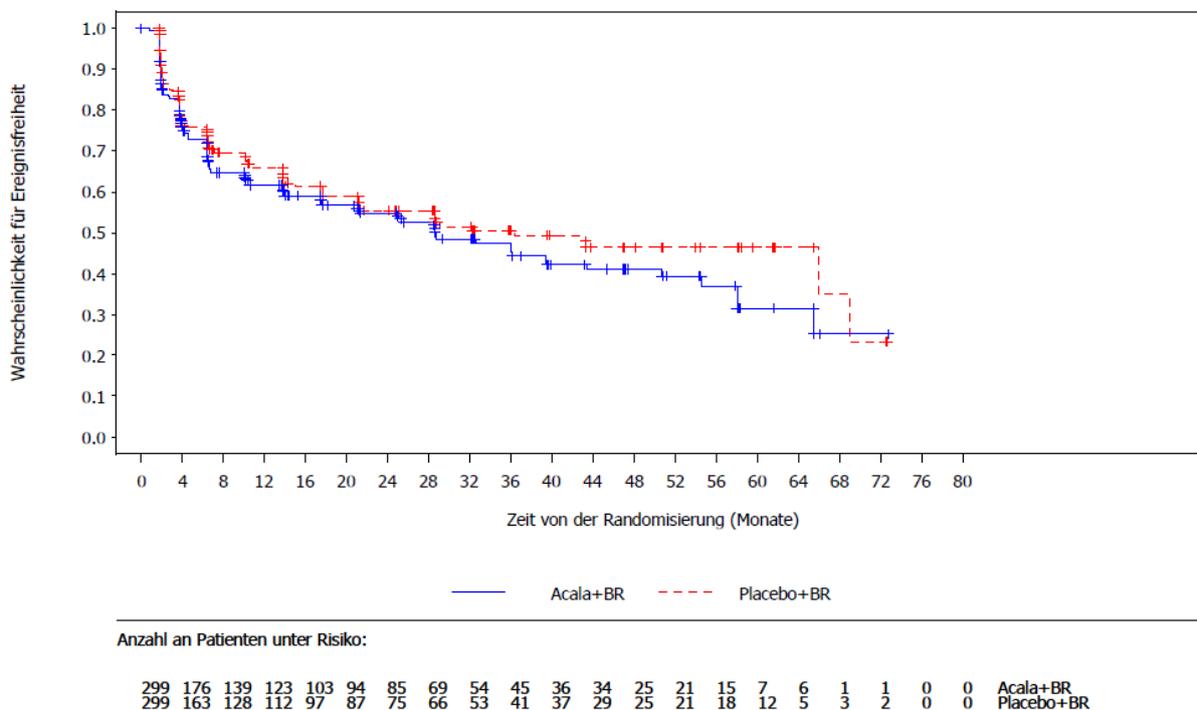


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

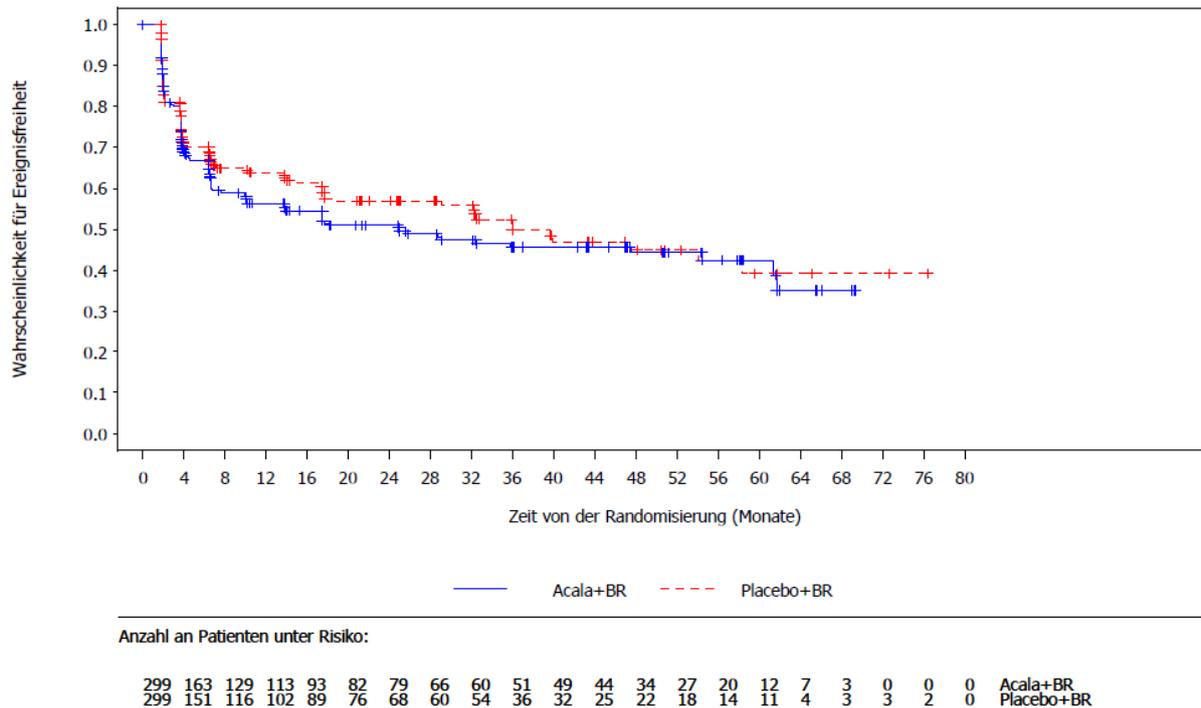


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

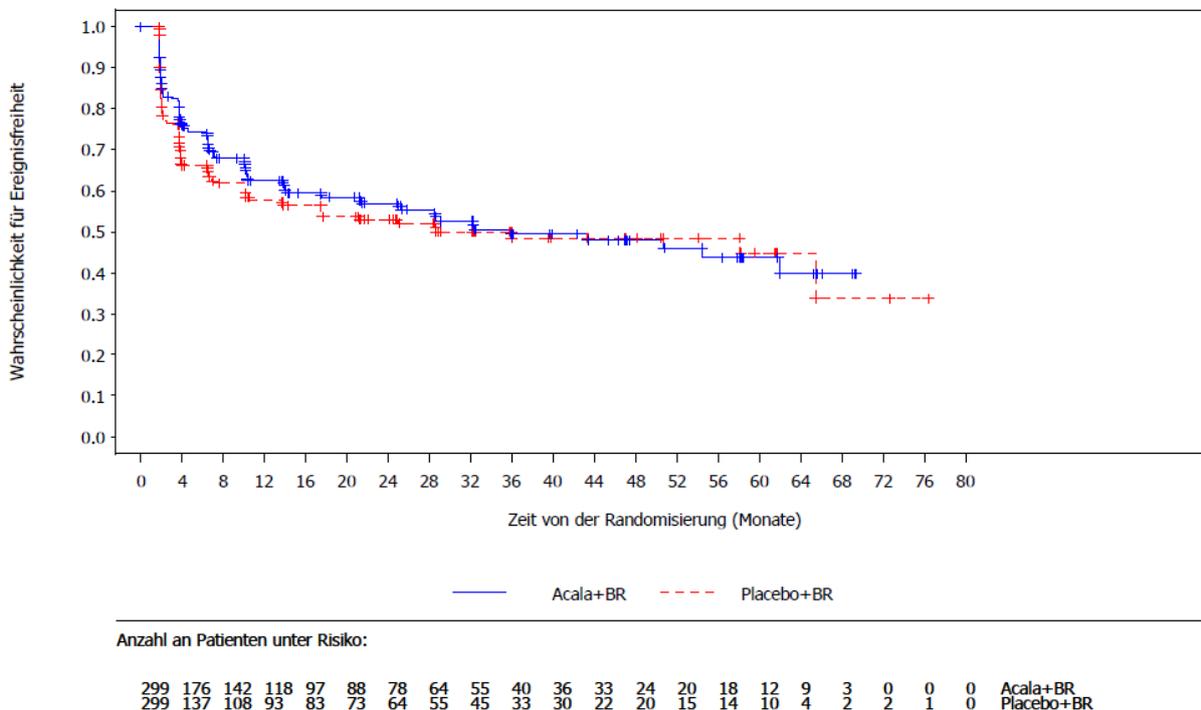


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

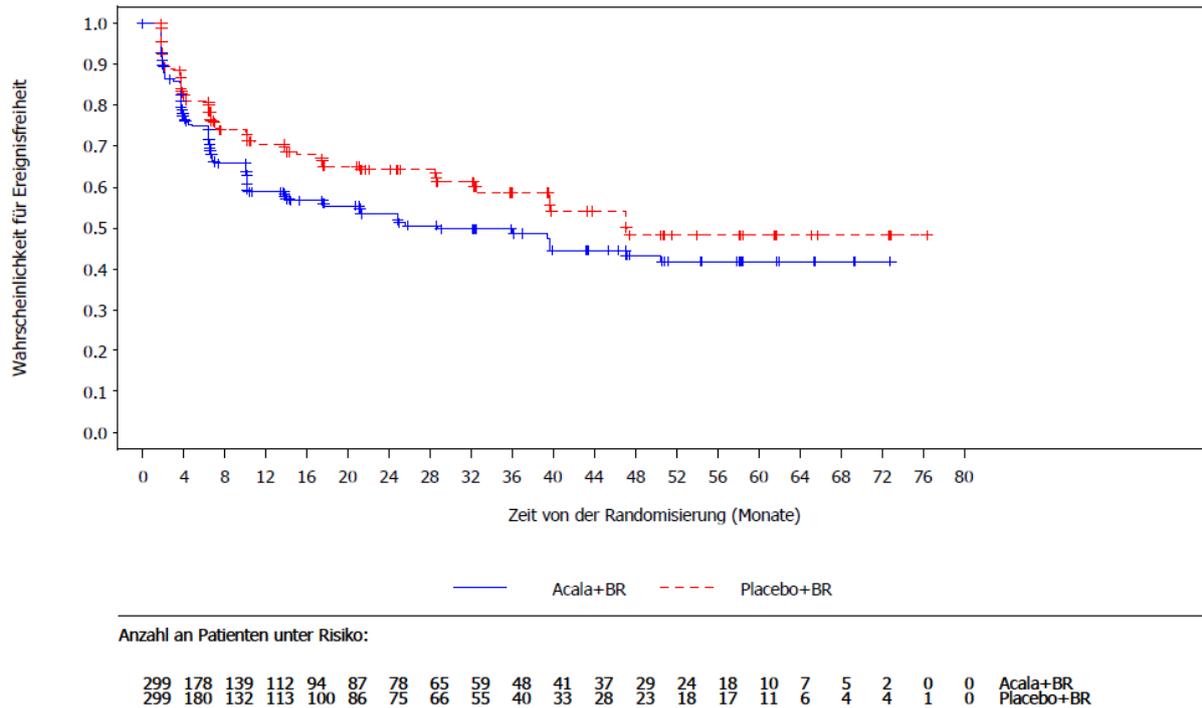


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

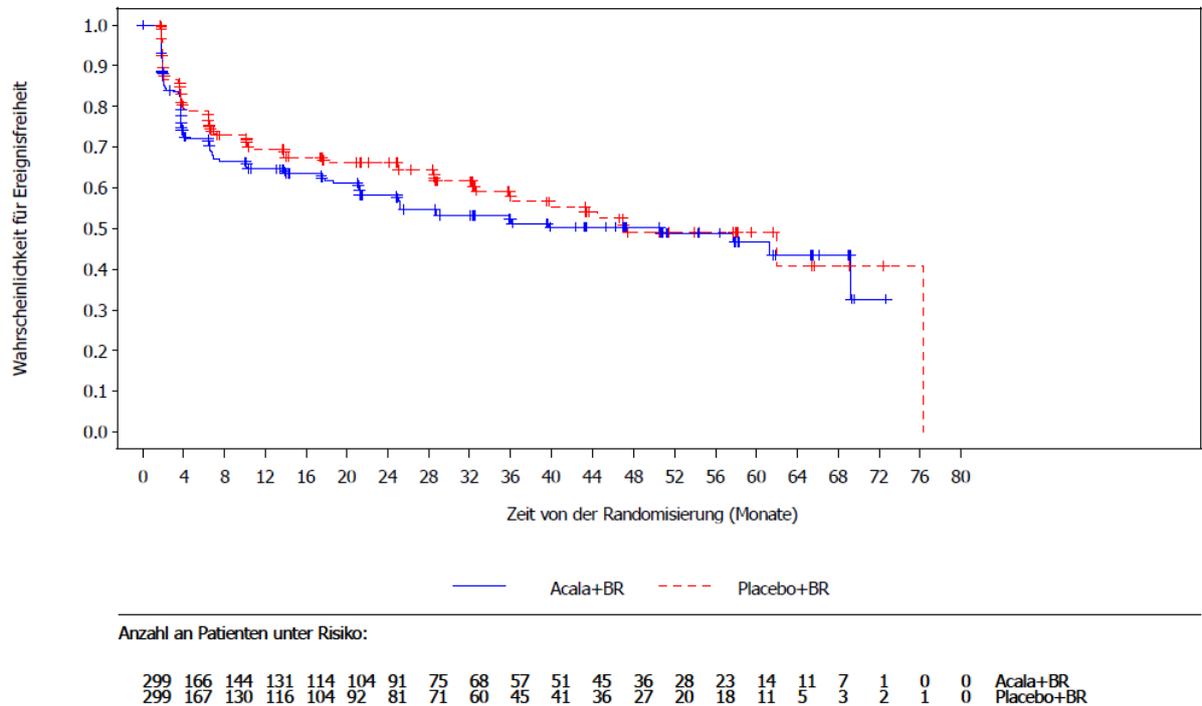


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

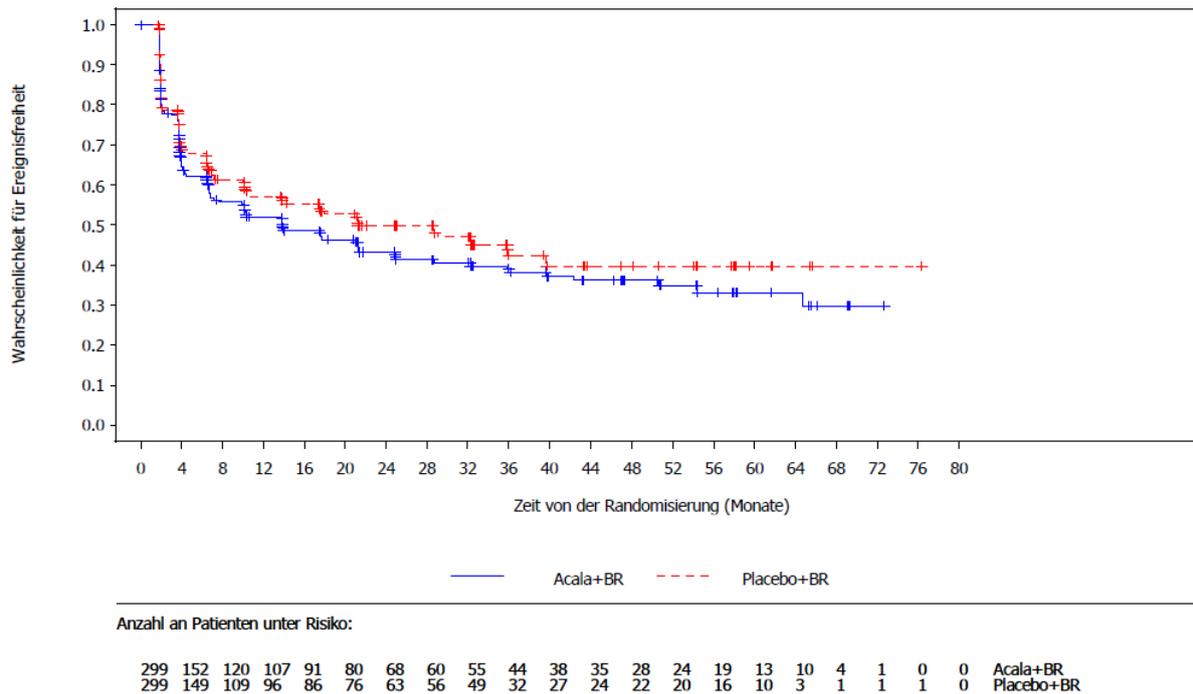


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

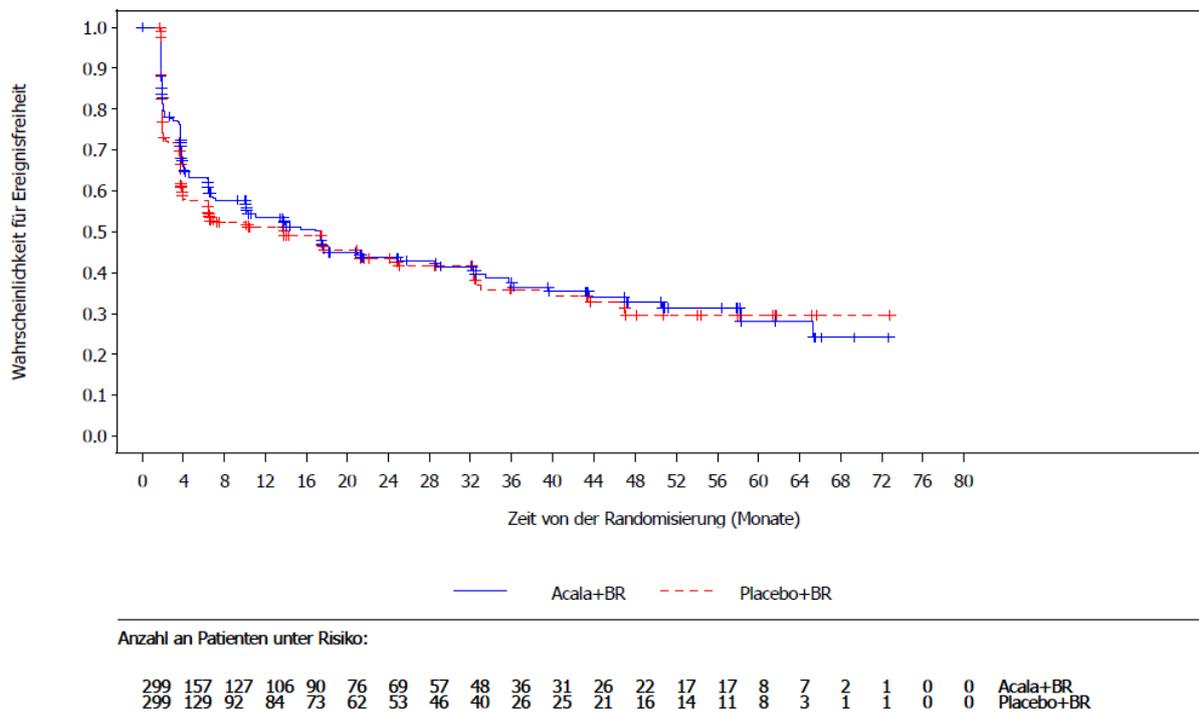


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

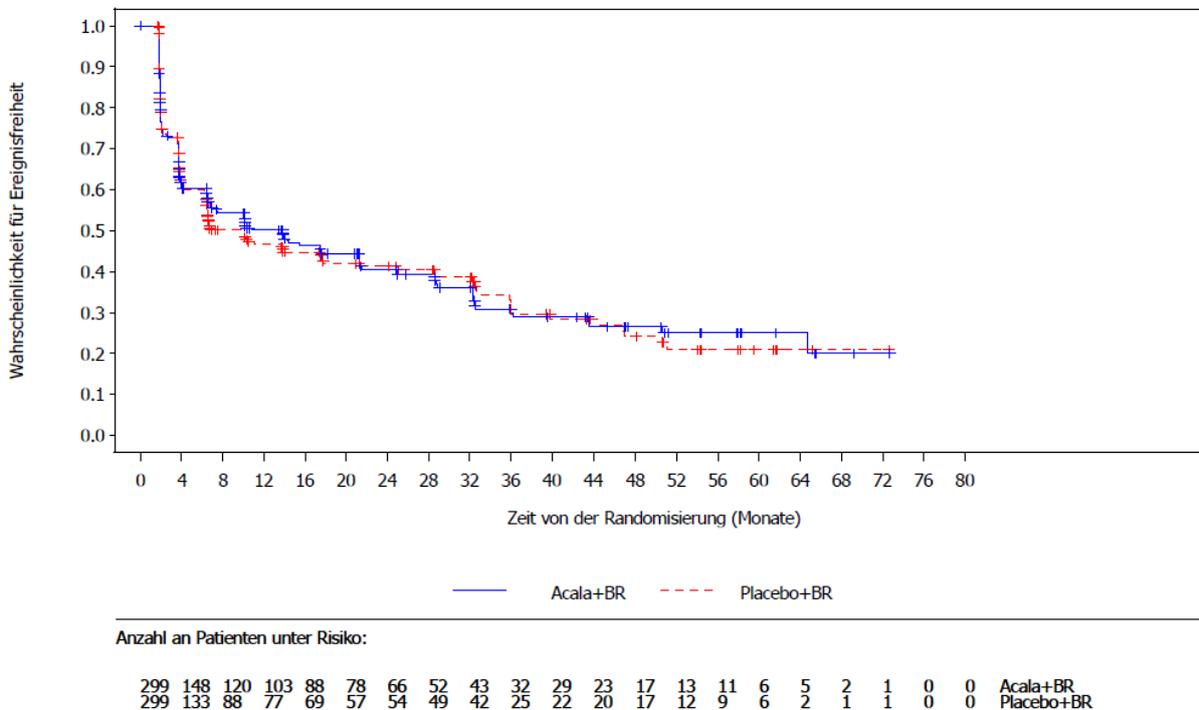


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

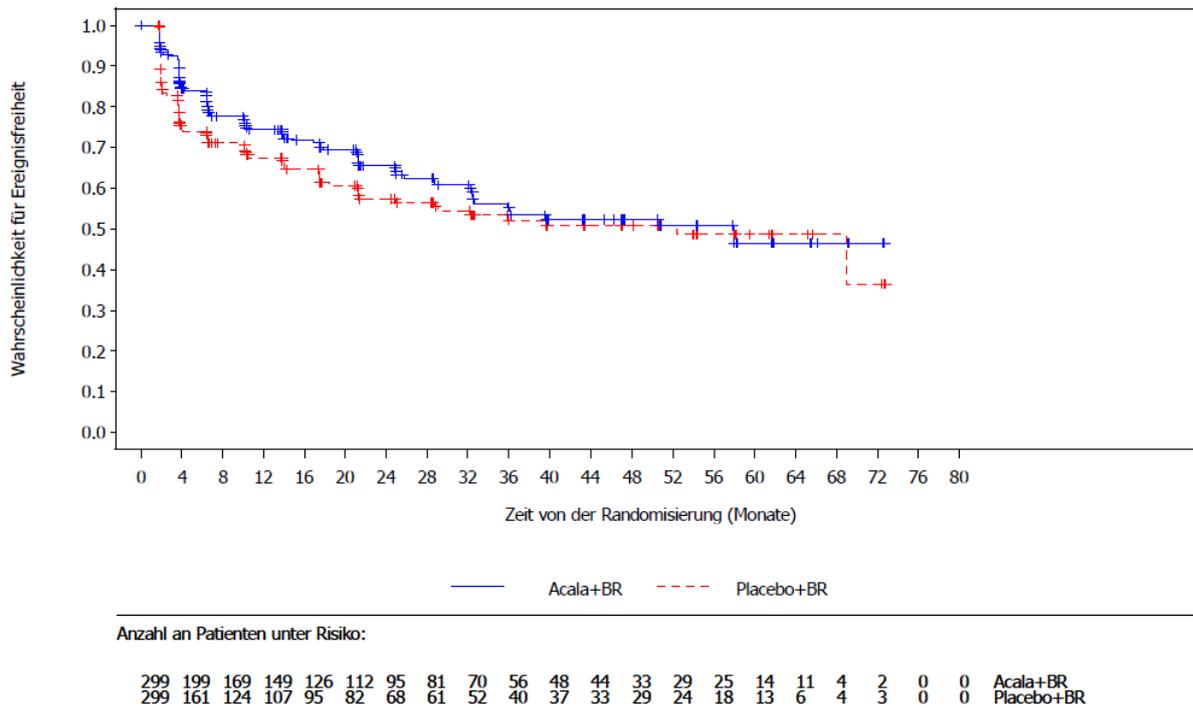


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

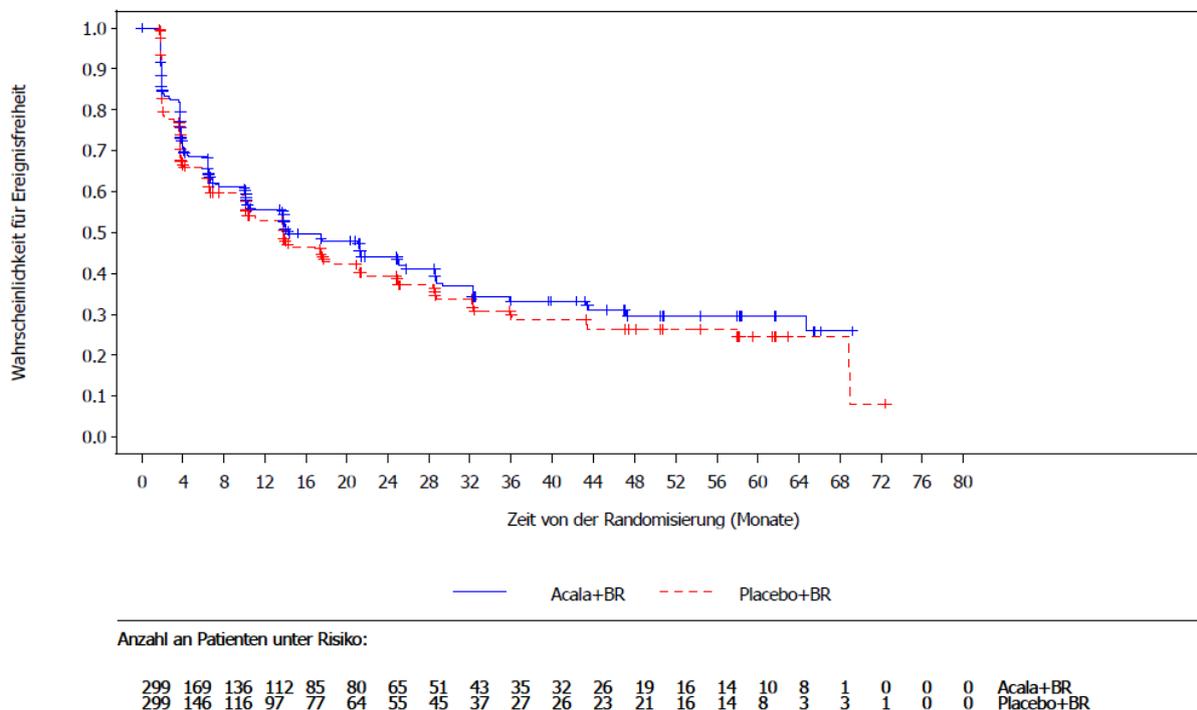


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

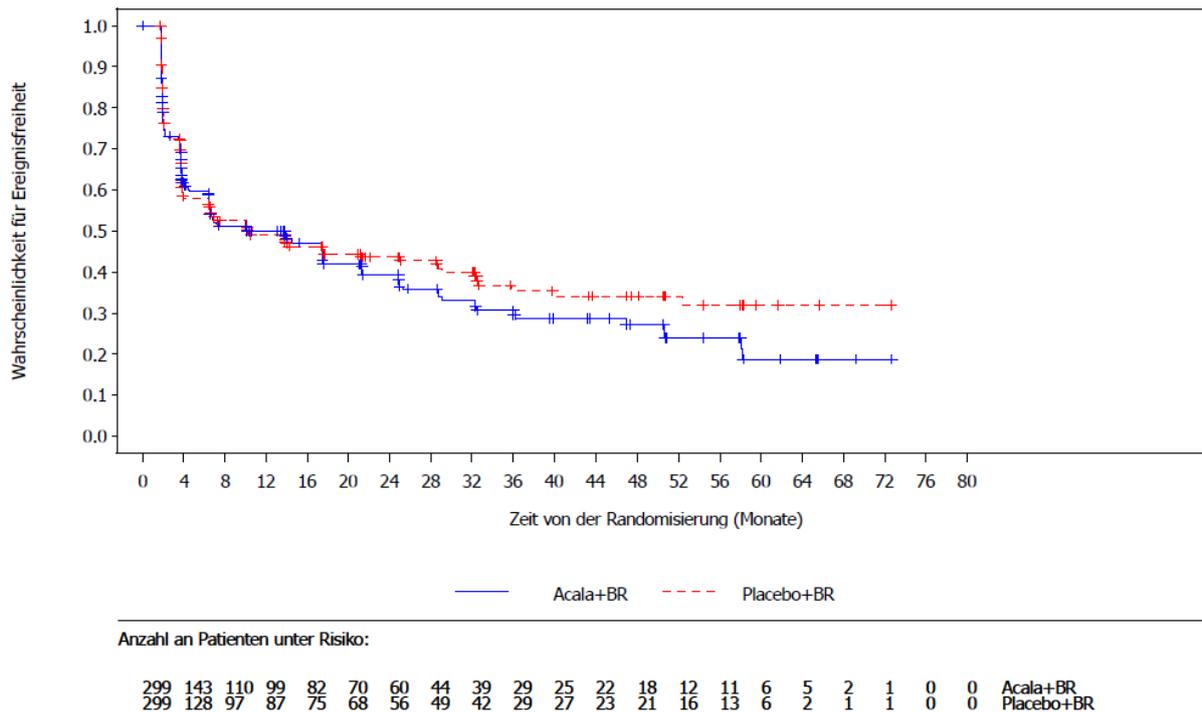


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

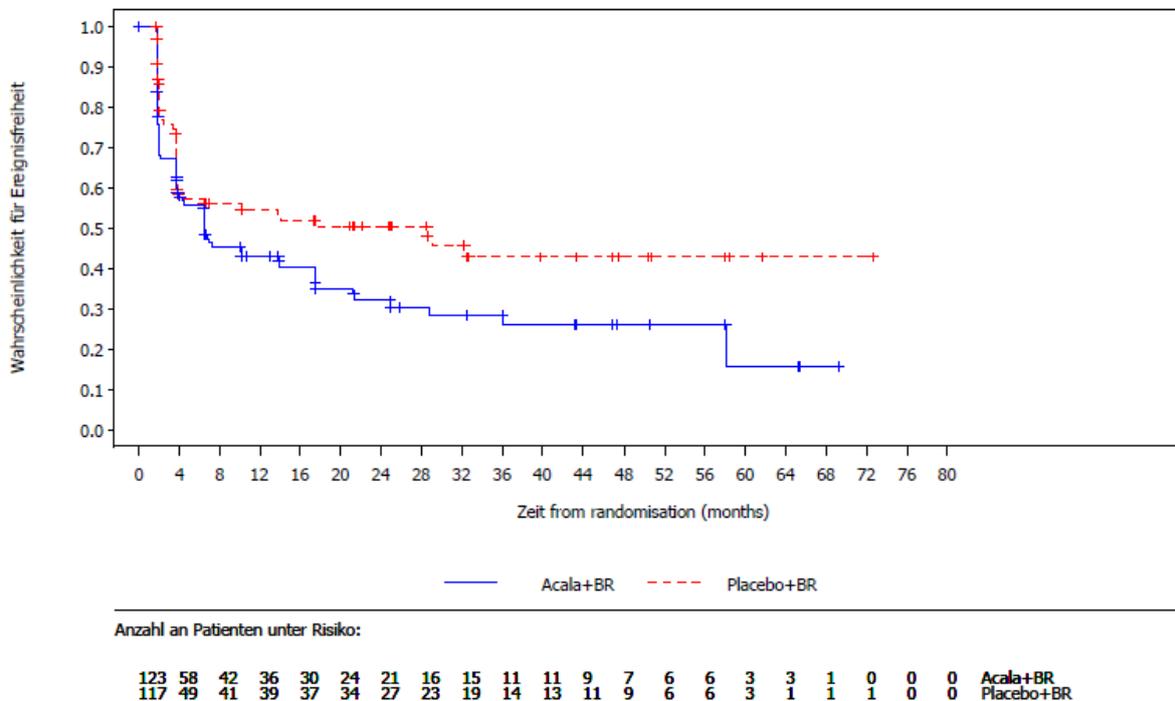


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion, Subgruppe Patientinnen und Patienten im Alter < 70 Jahre (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

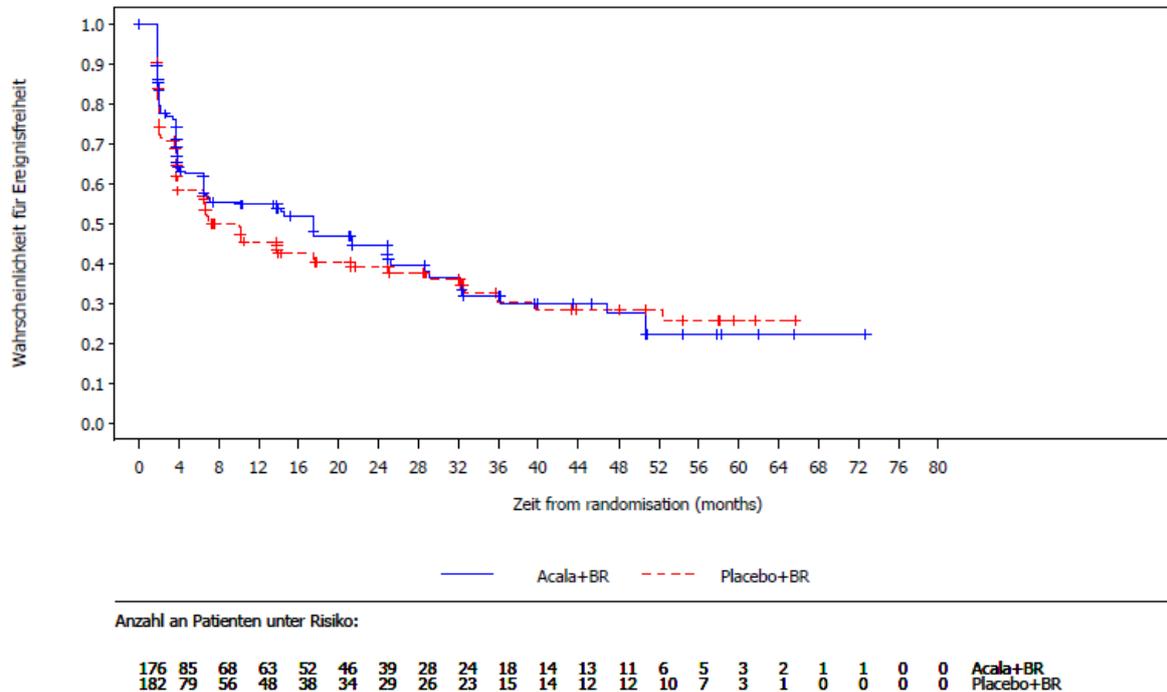


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion, Subgruppe Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 70 Jahre (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

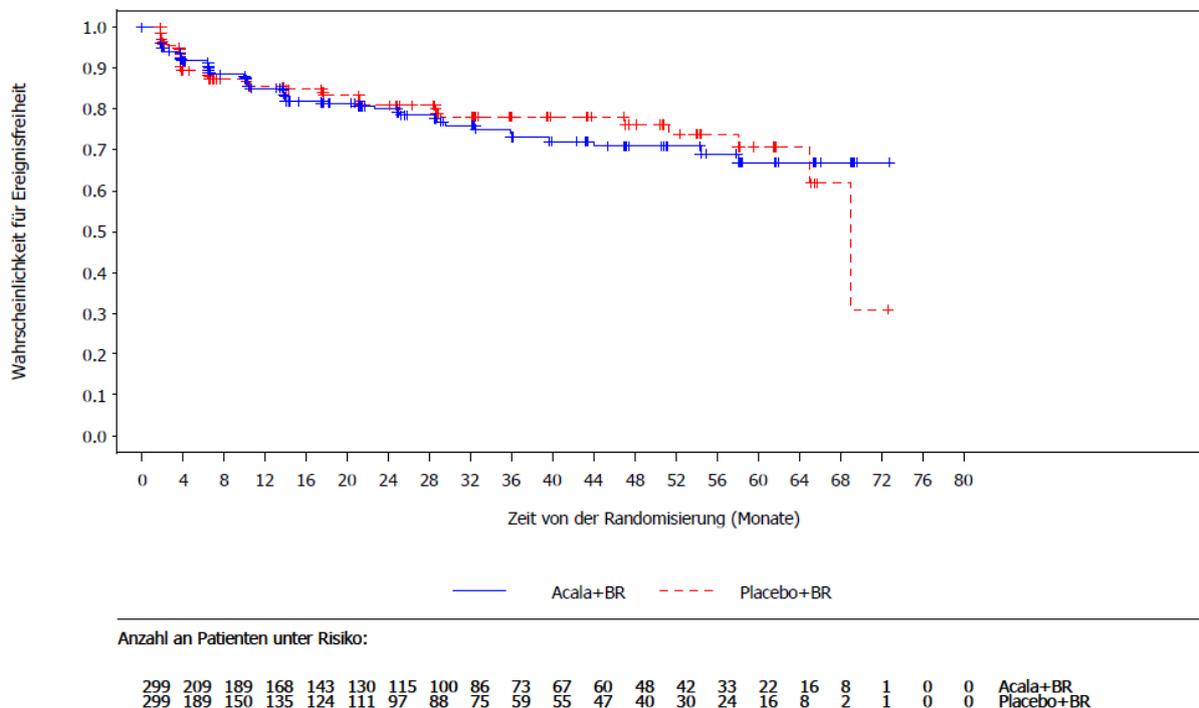


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Gesamtscore – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 25,2$ Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

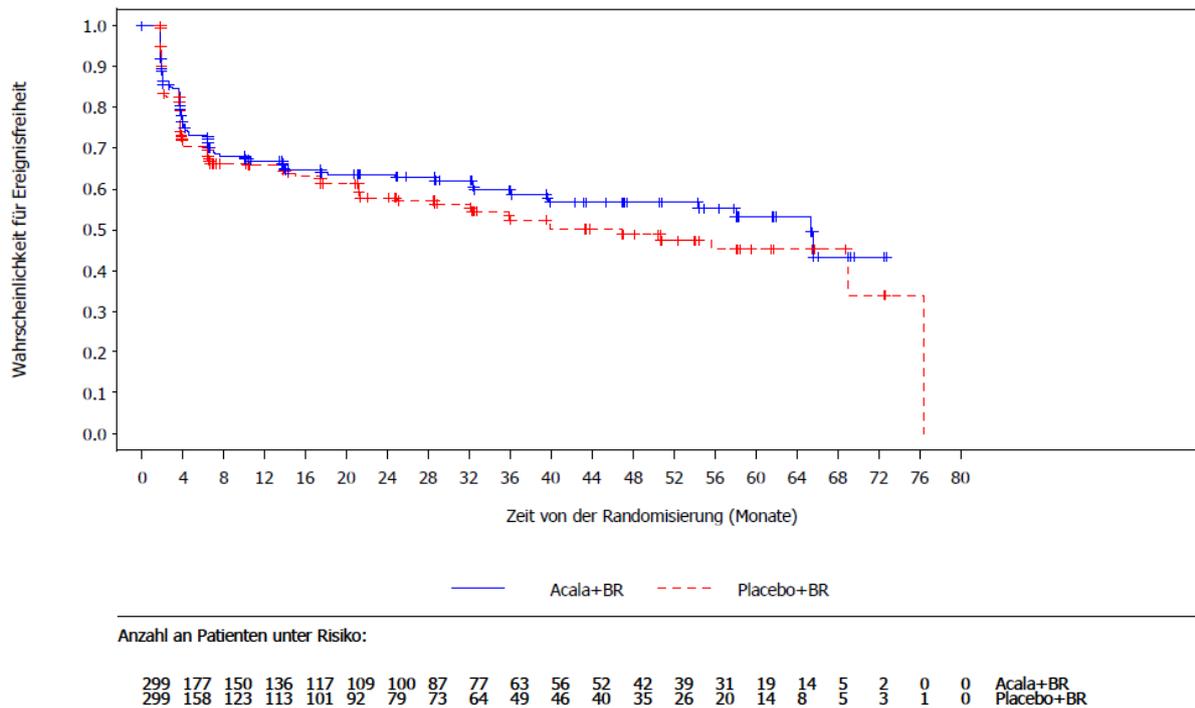


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 4,2$ Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

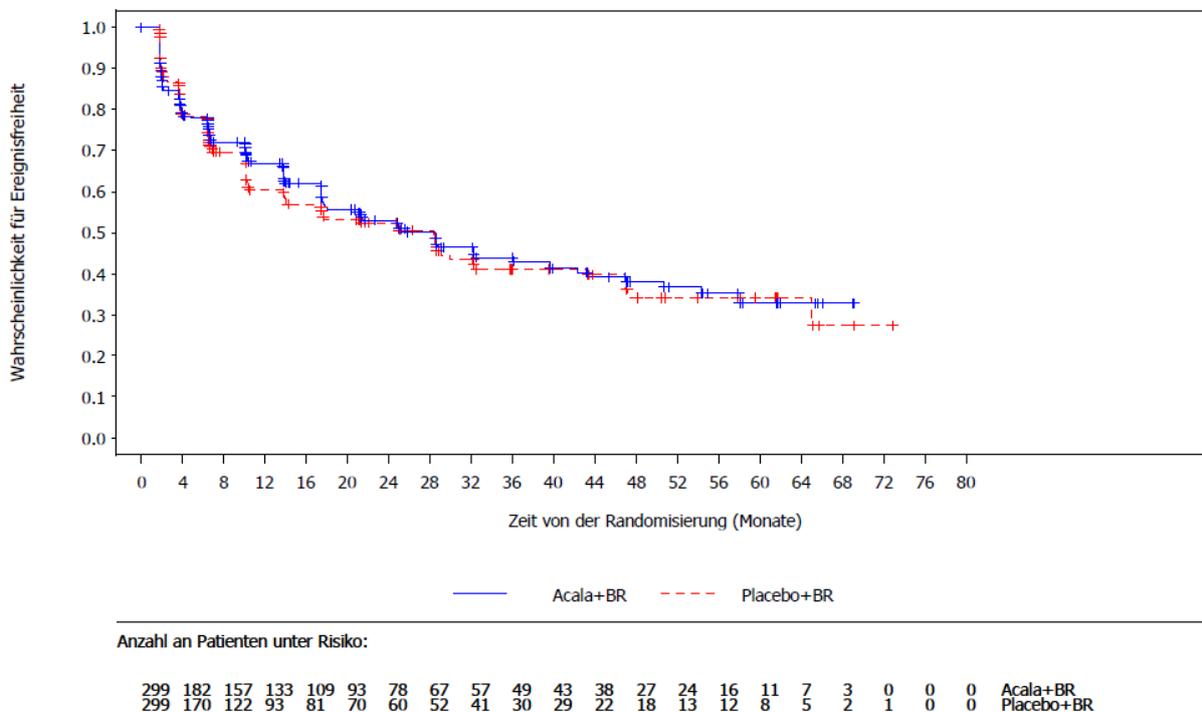
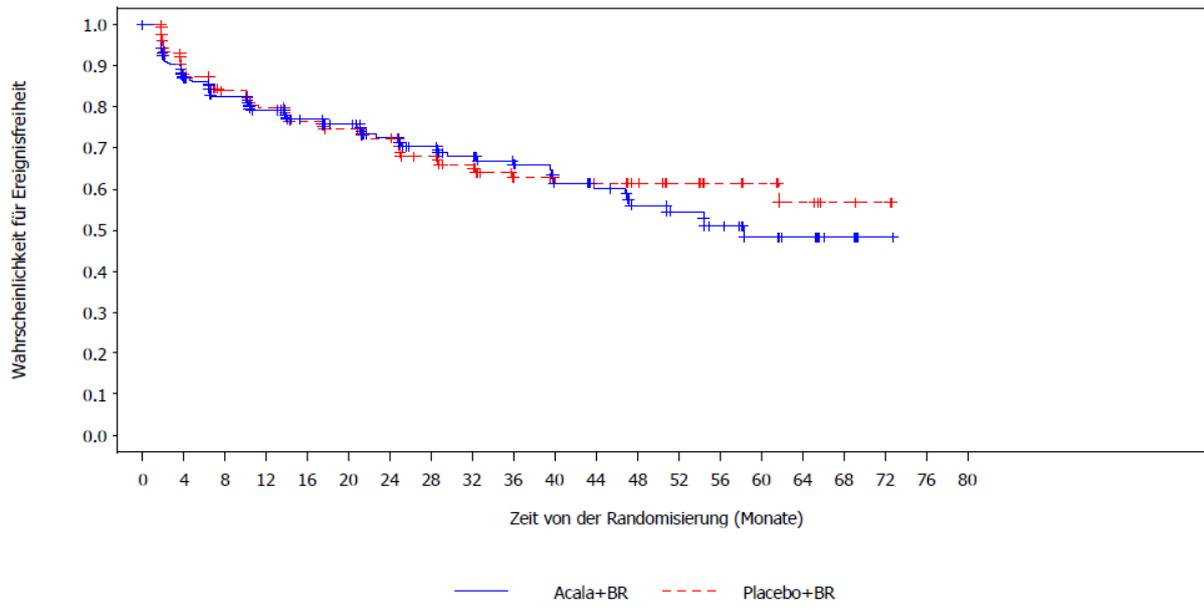


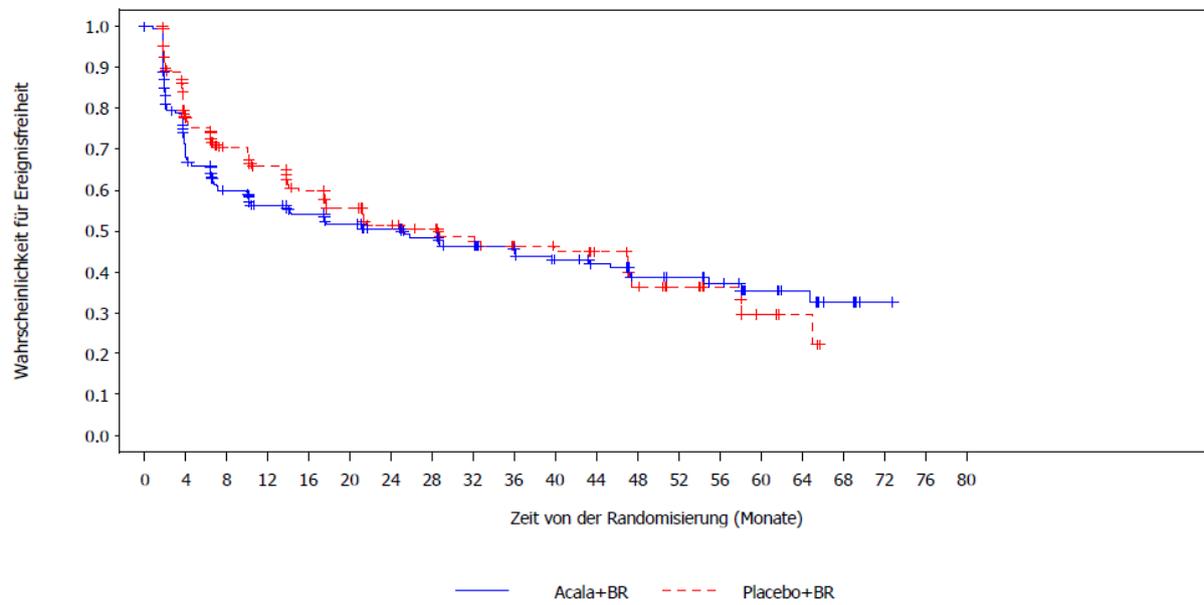
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala soziales / familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 4,2$ Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

299	199	176	157	136	123	105	90	75	61	53	48	36	32	26	17	11	6	1	0	0	Acala+BR
299	187	149	130	116	104	89	75	65	48	44	35	30	25	20	15	8	3	2	0	0	Placebo+BR

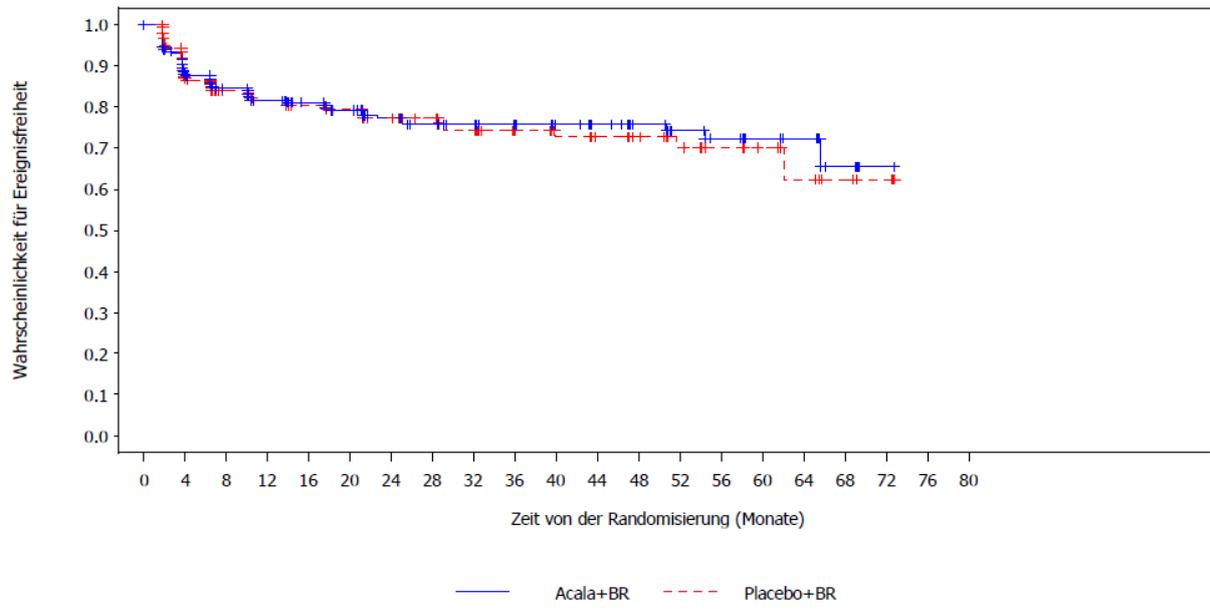
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 3,6$ Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

299	158	129	112	99	91	80	70	62	54	47	43	32	30	24	16	12	6	4	5	1	0	0	Acala+BR
299	167	124	105	88	75	61	53	45	34	32	29	20	16	12	6	4	0	0	0	0	0	0	Placebo+BR

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (Subskala funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 4,2$ Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

299	203	181	159	139	127	113	96	86	74	67	61	48	40	31	22	17	7	1	0	0	Acala+BR
299	183	144	128	115	104	90	83	72	55	50	42	37	28	23	16	8	5	3	0	0	Placebo+BR

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-Lym (lymphomspezifische Subskala – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 9 Punkte) (Studie ECHO, Datenschnitt vom 15.02.2024)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
Gesamtrate UEs	296 (99,7)	294 (99,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	190 (64,0)	140 (47,1)
Ausschlag	61 (20,5)	48 (16,2)
Ausschlag makulopapulös	47 (15,8)	19 (6,4)
Ausschlag mit Juckreiz	11 (3,7)	12 (4,0)
Erythem	14 (4,7)	9 (3,0)
Hautläsion	18 (6,1)	13 (4,4)
Nächtliche Schweißausbrüche	11 (3,7)	7 (2,4)
Pruritus	47 (15,8)	40 (13,5)
Trockene Haut	13 (4,4)	11 (3,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	223 (75,1)	211 (71,0)
Abdominalschmerz	23 (7,7)	25 (8,4)
Bauch aufgetrieben	11 (3,7)	5 (1,7)
Diarrhö	111 (37,4)	83 (27,9)
Dyspepsie	27 (9,1)	14 (4,7)
Erbrechen	76 (25,6)	41 (13,8)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	19 (6,4)	11 (3,7)
Mundtrockenheit	11 (3,7)	7 (2,4)
Obstipation	73 (24,6)	75 (25,3)
Schmerzen Oberbauch	13 (4,4)	13 (4,4)
Stomatitis	16 (5,4)	19 (6,4)
Übelkeit	127 (42,8)	112 (37,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	232 (78,1)	211 (71,0)
Atemwegsinfektion	15 (5,1)	14 (4,7)
Bronchitis	19 (6,4)	18 (6,1)
COVID-19	91 (30,6)	62 (20,9)
COVID-19-Lungenentzündung	47 (15,8)	37 (12,5)
Harnwegsinfektion	33 (11,1)	32 (10,8)
Herpes zoster	29 (9,8)	15 (5,1)
Infektion der oberen Atemwege	54 (18,2)	44 (14,8)
Nasopharyngitis	16 (5,4)	18 (6,1)
Pneumonie	48 (16,2)	39 (13,1)
Rhinitis	6 (2,0)	10 (3,4)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
Sinusitis	19 (6,4)	6 (2,0)
Zellulitis	15 (5,1)	9 (3,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	148 (49,8)	131 (44,1)
Appetit vermindert	40 (13,5)	40 (13,5)
Dehydratation	14 (4,7)	9 (3,0)
Hypalbuminämie	10 (3,4)	4 (1,3)
Hyperglykämie	19 (6,4)	20 (6,7)
Hyperkaliämie	17 (5,7)	13 (4,4)
Hyperurikämie	29 (9,8)	40 (13,5)
Hypokaliämie	33 (11,1)	32 (10,8)
Hypokalzämie	15 (5,1)	5 (1,7)
Hypomagnesiämie	12 (4,0)	13 (4,4)
Hyponatriämie	12 (4,0)	9 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	183 (61,6)	175 (58,9)
Asthenie	31 (10,4)	29 (9,8)
Ermüdung	87 (29,3)	72 (24,2)
Fieber	86 (29,0)	72 (24,2)
Ödem peripher	44 (14,8)	43 (14,5)
Periphere Schwellung	11 (3,7)	9 (3,0)
Schüttelfrost	20 (6,7)	29 (9,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	9 (3,0)	10 (3,4)
Unwohlsein	10 (3,4)	6 (2,0)
Augenerkrankungen	63 (21,2)	47 (15,8)
Katarakt	11 (3,7)	9 (3,0)
Sehen verschwommen	13 (4,4)	13 (4,4)
Trockenes Auge	11 (3,7)	8 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	150 (50,5)	124 (41,8)
Dyspnoe	45 (15,2)	28 (9,4)
Husten	80 (26,9)	60 (20,2)
Husten mit Auswurf	14 (4,7)	7 (2,4)
Nasenverstopfung	13 (4,4)	9 (3,0)
Pleuraerguss	11 (3,7)	5 (1,7)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
Rhinorrhoe	7 (2,4)	12 (4,0)
Schmerzen im Oropharynx	15 (5,1)	19 (6,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	36 (12,1)	27 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (19,5)	54 (18,2)
Akute Nierenschädigung	12 (4,0)	14 (4,7)
Dysurie	11 (3,7)	10 (3,4)
Hämaturie	12 (4,0)	2 (0,7)
Pollakisurie	13 (4,4)	12 (4,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	175 (58,9)	170 (57,2)
Anämie	68 (22,9)	60 (20,2)
Febrile Neutropenie	16 (5,4)	7 (2,4)
Leukopenie	23 (7,7)	23 (7,7)
Lymphopenie	14 (4,7)	19 (6,4)
Neutropenie	119 (40,1)	123 (41,4)
Thrombozytopenie	38 (12,8)	34 (11,4)
Erkrankungen des Immunsystems	28 (9,4)	14 (4,7)
Hypogammaglobulinämie	10 (3,4)	2 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	154 (51,9)	124 (41,8)
Dysgeusie	15 (5,1)	11 (3,7)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	8 (2,7)	10 (3,4)
Kopfschmerzen	90 (30,3)	42 (14,1)
Parästhesie	7 (2,4)	10 (3,4)
Periphere sensorische Neuropathie	9 (3,0)	13 (4,4)
Schwindelgefühl	43 (14,5)	45 (15,2)
Synkope	12 (4,0)	6 (2,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	31 (10,4)	19 (6,4)
Vertigo	10 (3,4)	6 (2,0)
Gefäßerkrankungen	96 (32,3)	92 (31,0)
Hämatom	11 (3,7)	4 (1,3)
Hypertonie	36 (12,1)	47 (15,8)
Hypotonie	29 (9,8)	18 (6,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	64 (21,5)	47 (15,8)
Basalzellkarzinom	14 (4,7)	12 (4,0)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
Plattenepithelkarzinom der Haut	18 (6,1)	9 (3,0)
Herzerkrankungen	71 (23,9)	55 (18,5)
Palpitationen	10 (3,4)	3 (1,0)
Vorhofflimmern	18 (6,1)	13 (4,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (4,4)	12 (4,0)
Psychiatrische Erkrankungen	52 (17,5)	40 (13,5)
Angst	12 (4,0)	11 (3,7)
Schlaflosigkeit	30 (10,1)	20 (6,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	145 (48,8)	117 (39,4)
Arthralgie	52 (17,5)	49 (16,5)
Muskelspasmen	8 (2,7)	10 (3,4)
Myalgie	40 (13,5)	29 (9,8)
Nackenschmerzen	12 (4,0)	8 (2,7)
Osteoarthrose	6 (2,0)	10 (3,4)
Rückenschmerzen	48 (16,2)	28 (9,4)
Schmerz in einer Extremität	29 (9,8)	22 (7,4)
Untersuchungen	152 (51,2)	139 (46,8)
Alaninaminotransferase erhöht	27 (9,1)	16 (5,4)
Aspartataminotransferase erhöht	24 (8,1)	15 (5,1)
Bilirubin im Blut erhöht	10 (3,4)	7 (2,4)
Gewicht erhöht	7 (2,4)	16 (5,4)
Gewicht erniedrigt	31 (10,4)	19 (6,4)
Kreatinin im Blut erhöht	26 (8,8)	27 (9,1)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	10 (3,4)	13 (4,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	41 (13,8)	31 (10,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	22 (7,4)	29 (9,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	53 (17,8)	46 (15,5)
Thrombozytenzahl vermindert	30 (10,1)	30 (10,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	121 (40,7)	118 (39,7)
Kontusion	33 (11,1)	16 (5,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	43 (14,5)	65 (21,9)
Sturz	17 (5,7)	9 (3,0)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
SOC ^b PT ^b		
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
Gesamtrate SUEs	205 (69,0)	184 (62,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (4,4)	3 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (7,7)	18 (6,1)
Fieber	17 (5,7)	15 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (6,4)	21 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (7,7)	17 (5,7)
Febrile Neutropenie	10 (3,4)	3 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (6,1)	18 (6,1)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (4,4)	15 (5,1)
Gefäßerkrankungen	7 (2,4)	10 (3,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (7,4)	20 (6,7)
Herzerkrankungen	24 (8,1)	21 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120 (40,4)	98 (33,0)
COVID-19	26 (8,8)	19 (6,4)
COVID-19-Lungenentzündung	41 (13,8)	34 (11,4)
Pneumonie	28 (9,4)	21 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (3,4)	5 (1,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (3,7)	9 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,4)	18 (6,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (0,7)	10 (3,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	264 (88,9)	262 (88,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (15,8)	12 (4,0)
Ausschlag makulopapulös	21 (7,1)	2 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (11,8)	28 (9,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (7,4)	19 (6,4)
Ermüdung	8 (2,7)	11 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (6,4)	29 (9,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (4,7)	11 (3,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	127 (42,8)	133 (44,8)
Anämie	28 (9,4)	30 (10,1)
Febrile Neutropenie	15 (5,1)	7 (2,4)
Leukopenie	17 (5,7)	18 (6,1)
Lymphopenie	8 (2,7)	16 (5,4)
Neutropenie	105 (35,4)	110 (37,0)
Thrombozytopenie	18 (6,1)	16 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (8,8)	24 (8,1)
Gefäßerkrankungen	23 (7,7)	32 (10,8)
Hypertonie	16 (5,4)	25 (8,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (7,4)	22 (7,4)
Herzerkrankungen	23 (7,7)	18 (6,1)
Vorhofflimmern	11 (3,7)	5 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	122 (41,1)	101 (34,0)
COVID-19	26 (8,8)	21 (7,1)
COVID-19-Lungenentzündung	40 (13,5)	31 (10,4)
Pneumonie	26 (8,8)	19 (6,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (5,4)	11 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (15,2)	36 (12,1)
Hypokaliämie	9 (3,0)	11 (3,7)

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
Untersuchungen	79 (26,6)	65 (21,9)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (4,4)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	30 (10,1)	11 (3,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	19 (6,4)	29 (9,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	46 (15,5)	30 (10,1)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (3,7)	8 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (4,4)	14 (4,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
ECHO (Datenschnitt vom 15.02.2024)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	150 (50,5)	105 (35,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,0)	4 (1,3)
Ermüdung	0 (0,0)	2 (0,7)
Fieber	2 (0,7)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (2,0)	5 (1,7)
Lungenembolie	0 (0,0)	2 (0,7)
Pneumonitis	2 (0,7)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (10,4)	26 (8,8)
Anämie	2 (0,7)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	3 (1,0)	1 (0,3)
Leukopenie	2 (0,7)	0 (0,0)
Neutropenie	24 (8,1)	22 (7,4)
Thrombozytopenie	3 (1,0)	2 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,7)	1 (0,3)
Anaphylaktische Reaktion	2 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,3)	6 (2,0)
Kopfschmerzen	2 (0,7)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (5,1)	15 (5,1)
Kolorektales Adenokarzinom	2 (0,7)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	6 (2,0)	6 (2,0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	2 (0,7)
Vorhofflimmern	2 (0,7)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (19,9)	36 (12,1)
COVID-19	16 (5,4)	9 (3,0)
COVID-19-Lungenentzündung	15 (5,1)	8 (2,7)
Hepatitis B	0 (0,0)	2 (0,7)
Pneumonie	5 (1,7)	1 (0,3)
Reaktivierung einer Hepatitis B	4 (1,3)	5 (1,7)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab N = 297	Placebo + Bendamustin + Rituximab N = 297
Sepsis	1 (0,3)	3 (1,0)
Zellulitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Zytomegalievirus-Infektion	3 (1,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	14 (4,7)	6 (2,0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Hepatitis B-DNS erhöht	0 (0,0)	2 (0,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (1,7)	1 (0,3)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (0,7)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	3 (1,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0,0)	2 (0,7)
a. Abbruch mindestens einer Komponente; Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anwendungsgebiet 1+2 (Kodierung A+B)“

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Das Dosierungsintervall beträgt ungefähr 12 Stunden.

Calquence sollte ab Tag 1 von Zyklus 1 (jeder Zyklus dauert 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität gegeben werden. Bendamustin sollte mit 90 mg/m² an den Tagen 1 und 2 eines jeden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen gegeben werden. Rituximab sollte mit 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen gegeben werden. Patienten, die nach den ersten 6 Zyklen auf die Behandlung ansprechen (partielles Ansprechen [partial response, PR] oder komplettes Ansprechen [complete response, CR]), können ab Zyklus 8 bis Zyklus 30 an Tag 1 eines jeden zweiten Zyklus eine Erhaltungsdosis von 375 mg/m² Rituximab für maximal 12 zusätzliche Dosen erhalten.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte Calquence nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Eine Anwendung von Calquence bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung wurden von den klinischen Studien mit Calquence ausgeschlossen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Thrombozytopenie auf. Insgesamt handelte es sich bei den Blutungsereignissen um weniger schwere Ereignisse, einschließlich Hämatome und Petechien. Antithrombotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht angewendet werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen einer Blutung sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung medizinisch notwendig ist. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit Calquence angewendet werden. Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Calquence-Behandlung für mindestens 3 Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff sollte abgewogen werden.

Schwerwiegende Infektionen (hervorgerufen durch Bakterien, Viren oder Pilze), einschließlich Ereignisse mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Diese Infektionen traten vorwiegend bei Nichtvorhandensein von Neutropenie auf, wobei eine neutropenische Infektion bei 10,1 % der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, und bei 26,8 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, berichtet wurde. Infektionen aufgrund von Reaktivierungen des Hepatitis-B-Virus (HBV) und Herpes-Zoster-Virus (HZV) sowie Aspergillosen und progressive multifokale Leukoenzephalopathien (PML) traten auf.

Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung wurden bei Patienten, die Calquence erhielten, berichtet. Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollte vor Behandlungsbeginn ein Spezialist für Lebererkrankungen konsultiert werden. Der Patient sollte gemäß den lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Nach Anwendung von Calquence bei Patienten mit vorangegangener oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen sollten Ärzte bei der Differenzialdiagnose eine PML in Betracht ziehen. Bei Verdacht auf eine PML sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf

Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Therapiebedingte Zytopenien des Grades 3 oder 4 einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Wenn medizinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Sekundär auftretende Primärtumoren, einschließlich Hautkrebs und weißer Hautkrebs, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Hautkrebs wurde häufig berichtet. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht und auf Sonnenschutz hingewiesen werden.

Patienten sollten auf Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden (z. B. Palpitationen, Schwindel, Synkope, Brustschmerz, Dyspnoe). Bei medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden. Bei Patienten, die ein Vorhofflimmern unter der Therapie mit Calquence entwickeln, sollte eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine thromboembolische Erkrankung sollten eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen und alternative Behandlungsoptionen zu Calquence in Betracht gezogen werden.

Patienten, bei denen ein Risiko für TLS vermutet wird (z.B. Vorhandensein einer großen Tumormasse zu Beginn der Behandlung), sollten im Hinblick auf ein mögliches TLS-Risiko beurteilt und bei entsprechender klinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Calquence in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei MCL behandelt wurden. Die Patienten sollten auf Atemwegssymptome, die auf ILD/Pneumonitis hindeuten (z.B. Husten, Dyspnoe oder Hypoxie), überwacht und ILD/Pneumonitis sollte bei entsprechender klinischer Indikation behandelt werden.

Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z.B. Antinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden. Bei der Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Calquence nicht schwanger zu werden. Calquence sollte während der Schwangerschaft

nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Acalabrutinib. Stillenden Müttern wird geraten, während der Behandlung mit Calquence und 2 Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

Für Calquence bestehen keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen, die über Hinweise in der Fachinformation sowie der EPAR-Produktinformation hinausgehen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.21
II 4 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant (autologe Stammzelltransplantation)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MCL	Mantelzell-Lymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n
RKI	Robert Koch-Institut
VRCAP	Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Acalabrutinib [1]. Demnach ist Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (im Folgenden Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL indiziert, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet ist.

Gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit MCL 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. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass von der Zielpopulation im Anwendungsgebiet keine Patientinnen und Patienten mit schlechtem oder reduziertem Allgemeinzustand umfasst sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, für die eine ASCT nicht geeignet ist, trotz verfügbarer Immunchemotherapien weiterhin ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapieoptionen mit akzeptablem Sicherheitsprofil.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2025	-	968
2	Patientinnen und Patienten, für die eine ASCT nicht geeignet ist	30,5–67,2	295–651
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	89,06	263–579

ASCT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2025

Der pU legt geschlechtsspezifische Fallzahlen von Neuerkrankten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), identifiziert über die Codes C82 bis C88 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), für die Jahre 2017 bis 2020 sowie zusätzlich für das Jahr 2022 zugrunde. Diese entnimmt er den Berichten „Krebs in Deutschland“ der Jahre 2017 / 2018 und der Jahre 2019 / 2020 [2,3] des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. sowie für das Jahr 2022 der Webseite des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim RKI [4].

Anschließend zieht der pU erneut den Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2019 / 2020 [3] heran und überträgt einen Anteilswert des MCL (ICD-C83.1) an allen NHL in Höhe von 4 % für Frauen und von 7 % für Männer auf die oben extrahierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Über eine Addition bildet er für die jeweiligen Jahre die Gesamtinzidenz des MCL (Männer und Frauen).

Abschließend extrapoliert der pU die Fallzahlen des MCL mittels linearer Regression und weist eine Gesamtinzidenz von 968 Frauen und Männern mit MCL für das Jahr 2025 aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine ASCT nicht geeignet ist

Der pU ermittelt eine Anteilsspanne für die Patientinnen und Patienten, für die eine ASCT nicht geeignet ist.

Als Untergrenze zieht er ein Abstract von Sineshaw et al. (2024) [5] heran. Anhand der COTA-Datenbank wurden Daten von 499 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem MCL und einer Erstlinientherapie in den Vereinigten Staaten ab dem Jahr 2012 ausgewertet. Eine Eignung für eine Stammzelltransplantation wurde mittels verfügbarer Daten zu Laborwerten, Begleiterkrankungen sowie weiteren Faktoren abgeleitet und lag bei 69,5 % der betrachteten Patientinnen und Patienten vor. Der pU geht im Umkehrschluss von

einem Anteil in Höhe von 30,5 % der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie aus, für die eine ASCT nicht geeignet ist.

Für eine Obergrenze operationalisiert der pU Patientinnen und Patienten, für die eine ASCT nicht infrage kommt, als diejenigen im Alter von ≥ 65 Jahren. Anhand der Daten des Tumorregisters München zur Inzidenz des MCL der Jahre 2007 bis 2020 [6] ermittelt er einen Anteilswert der ≥ 65 -Jährigen von 66,7 % für Frauen und 67,4 % für Männer. Daraus bildet er einen Mittelwert in Höhe von 67,2 %, gewichtet anhand einer Geschlechterverteilung innerhalb einer vom pU selbst berechneten Prävalenz des MCL (siehe dazu Modul 3 A Tabelle 3-5; Frauen: 33 %; Männer 67 %).

Durch Übertragung der Anteilsspanne (30,5 % bis 67,2 %) auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 resultiert eine Anzahl von 295 bis 651 Patientinnen und Patienten, für die eine ASCT nicht infrage kommt.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,06 % [7,8] weist der pU eine Anzahl von 263 bis 579 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitungsschritte des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze überschätzt. Dies und weitere Punkte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2025

Anhand einer eigenen Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) beim ZfKD [9] lassen sich geschlechtsspezifische Fallzahlen der Neuerkrankten mit NHL für sämtliche Jahre von 2017 bis 2022 entnehmen. Nach Übertragung der Anteilswerte für das MCL aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2019 / 2020 (4 % für Frauen und 7 % für Männer [3]) und anschließender Extrapolation mittels linearer Regression in Anlehnung an das Vorgehen des pU ergibt sich eine etwas höhere Anzahl an inzidenten Patientinnen und Patienten mit MCL (1023 vs. Angabe des pU: 968) für das Jahr 2025. Es ist darauf hinzuweisen, dass generell die Daten des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und es ist mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich zu rechnen ist [9].

Zudem nimmt der pU keine Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit MCL vor. Da das MCL in der Regel ab einem Alter von > 18 Jahren diagnostiziert wird [6], ist dies allerdings nachvollziehbar.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine ASCT nicht geeignet ist

Der pU berücksichtigt bei der Herleitung der Patientenpopulation nur diejenigen, für die eine ASCT nicht geeignet ist. Bei diesem Vorgehen bleiben die anderen Vorgaben des G-BA zur GKV-Zielpopulation unberücksichtigt. Ebenfalls nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind Patientinnen und Patienten mit schlechtem oder reduziertem Allgemeinzustand sowie diejenigen, für die keine Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) in Betracht kommt als auch diejenigen, für die eine Indikation für eine Strahlentherapie besteht, siehe Abschnitt II 1.1.

- Zur Obergrenze: Der Anteilswert basiert auf einer Altersgrenze (alle Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren). Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten asymptomatisch sein und mit einer abwartenden Therapie behandelt werden können, eine Indikation für eine Strahlentherapie haben können oder einen schlechten oder reduzierten Allgemeinzustand aufweisen können. Es wird davon ausgegangen, dass insbesondere der Anteil der Patientinnen und Patienten mit schlechtem und reduziertem Allgemeinzustand eine relevante Größenordnung hat, da die Patientengruppe mit diesem Allgemeinzustand größtenteils in den höheren Altersstufen zu erwarten ist. Darüber hinaus wird in der Versorgung die potenzielle Eignung für eine ASCT, wie der pU selbst erläutert, nicht ausschließlich anhand des kalendarischen Alters, sondern anhand von weiteren Faktoren wie z. B. des Allgemeinzustands oder der Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten festgestellt. Zudem ist nicht nachvollziehbar, wieso eine Geschlechterverteilung innerhalb einer ermittelten Prävalenz zur Gewichtung der Anteilswerte der ≥ 65 -Jährigen herangezogen wird, obwohl der dadurch ermittelte Anteilswert auf die Inzidenz übertragen wird. Bei Zugrundelegung der Inzidenz resultiert jedoch auch nur eine geringe Abweichung. Insgesamt ist vor dem Hintergrund der Hinweise des G-BA zur GKV-Zielpopulation von einer Überschätzung der Obergrenze auszugehen.
- Zur Untergrenze: Der aus dem Abstract herangezogene Anteilswert bezieht sich nur auf Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie und ist damit nur eingeschränkt auf die inzidente Patientenpopulation mit MCL in Schritt 2 übertragbar, da diese unter anderem auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die keine Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht. Weiterhin ist für den Anteilswert aus dem herangezogenen Abstract nicht ersichtlich, welche genauen Kriterien in der Auswertung (Daten ab dem Jahr 2012) zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT herangezogen wurden [5]. Insgesamt entsteht hieraus Unsicherheit.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation unterteilt in Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, und Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt. Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren weitgehend stabil bleiben wird. Auf Basis der linearen Regression aus Schritt 1 prognostiziert er für das Jahr 2030 eine Anzahl von 895 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit MCL.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist ^b , davon	263–579	Die Angabe zur Untergrenze ist unsicher und zur Obergrenze maßgeblich aufgrund eines fehlenden Ausschlusses der Patientinnen und Patienten mit schlechtem oder reduziertem Allgemeinzustand überschätzt.
	Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellt	Keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab keine geeignete individualisierte Therapie darstellt	Keine Angabe	
<p>a. Angaben des pU</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 & Wait“) nicht in Betracht kommt. Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass von der Zielpopulation im Anwendungsgebiet keine Patientinnen und Patienten mit schlechtem oder reduziertem Allgemeinzustand umfasst sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
 - Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n)
 - VRCAP (Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison)
 - Bendamustin + Rituximab

bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n) oder Bendamustin + Rituximab gefolgt von:

- Erhaltungstherapie mit Rituximab

VRCAP ist für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen [10]. Eine Induktionstherapie mit R-CHOP ist durch Teil A, Ziffer XXVI der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) „Rituximab beim Mantelzelllymphom“ umfasst [11]. Eine Induktionstherapie mit Bendamustin + Rituximab ist in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Laut G-BA wird gemäß den vorliegenden Leitlinien [12,13] eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach Induktion mit R-CHOP und Bendamustin + Rituximab empfohlen. Die Anwendung von Rituximab im Off-Label-Use nach einer Therapie mit R-CHOP ist gemäß Anlage VI der AM-RL verordnungsfähig [11]. 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. Rituximab ist für die Anwendung nach einer Induktionstherapie mit Bendamustin + Rituximab nicht zugelassen.

Allgemeine Hinweise zur Darstellung und Bewertung der Kosten

Der pU zieht für die Kostenberechnung von R-CHOP, VRCAP sowie Bendamustin + Rituximab die Therapieprotokolle der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [14] heran. Für die Kostenberechnung der Erhaltungstherapie mit Rituximab nach R-CHOP und nach Bendamustin + Rituximab verweist er auf die Empfehlungen der DGHO [15] sowie nach R-CHOP zusätzlich auf die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [11].

Für die Bewertung der Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden folgende Quellen berücksichtigt:

- R-CHOP: Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [11]
- VRCAP: Fachinformation von Bortezomib [10]
- Bendamustin + Rituximab: Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [12] mit der darin referenzierten Quelle Rummel et al. (2013) [16] und Empfehlungen der British Society for Haematology [13] mit der darin referenzierten Quelle Flinn et al. (2019) [17]
- Erhaltungstherapie mit Rituximab nach R-CHOP: Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [11]
- Erhaltungstherapie mit Rituximab nach Bendamustin + Rituximab: Empfehlungen der British Society for Haematology [13] mit der darin referenzierten Quelle Rummel et al. (2016) [18]

Identifizierte Abweichungen von den Angaben des pU werden in den entsprechenden Abschnitten kommentiert.

Der pU stellt die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar. Für die Therapien, bei denen in Abhängigkeit des Ansprechens eine anschließende Erhaltungstherapie mit Rituximab gegeben wird (Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab, R-CHOP und Bendamustin + Rituximab), berechnet der pU als Untergrenze Jahrestherapiekosten ohne eine Erhaltungstherapie und als Obergrenze Jahrestherapiekosten mit einer Erhaltungstherapie.

Außerdem ermittelt der pU Kosten für Prednison im Rahmen der Therapie mit R-CHOP. Gemäß der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auch Prednisolon für die Berechnung hinzugezogen werden. Zudem folgt laut pU im Anschluss an VRCAP ein nicht quantifizierbares beobachtendes Abwarten. Dies wird im Folgenden nicht kommentiert.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zu Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab entsprechen der Fachinformation von Acalabrutinib [1]. Acalabrutinib wird bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität gegeben. Bendamustin und Rituximab werden über insgesamt 6 Zyklen verabreicht. Patientinnen und Patienten, die nach den ersten 6 Zyklen auf die Behandlung ansprechen (partiell oder komplettes Ansprechen) können ab Zyklus 8 bis Zyklus 30 jeden 2. Zyklus eine Erhaltungsdosis Rituximab erhalten (maximal 12 zusätzliche Dosen).

Für R-CHOP legt der pU 6 Zyklen (je 21 Tage) zugrunde und geht implizit von einem Beginn der Erhaltungstherapie mit Rituximab ab dem 7. Zyklus aus. Laut Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [11] können bis zu 8 Zyklen R-CHOP (bei einer Behandlungssituation ohne nachfolgende Hochdosistherapie / autologe Stammzelltransplantation) verabreicht werden. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab wird bis zum Lymphomprogress fortgesetzt und alle 2 Monate verabreicht.

Für VRCAP legt der pU 6 bis 8 Zyklen (je 21 Tage) zugrunde. Dies entspricht der Fachinformation von Bortezomib [10]. Bei der Untergrenze berücksichtigt der pU eine Behandlung mit Bortezomib an 2 Tagen pro Zyklus und bei der Obergrenze an 4 Tagen pro Zyklus. Der Fachinformation von Bortezomib [10] sind ausschließlich 4 Behandlungstage für Bortezomib pro Zyklus zu entnehmen.

Das vom pU zugrunde gelegte Behandlungsschema von Bendamustin + Rituximab mit 6 Zyklen zu je 28 Tagen entspricht dem Schema der Studie von Rummel et al. (2013) [16]. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab berücksichtigt der pU eine Gabe alle 8 Wochen und einen Beginn ab dem 8. Zyklus nach dem Abschluss der 6 Zyklen Bendamustin + Rituximab. In der Studie von Rummel et al. (2016) [18] findet sich keine explizite Angabe dafür, ob eine Pause zwischen der Induktionstherapie mit Bendamustin + Rituximab und einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Rituximab berücksichtigt wurde.

Für Rituximab wird bei der Obergrenze, d. h. inklusive einer Erhaltungstherapie, auf folgendes hingewiesen: Der pU berechnet die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr mit einer ungerundeten Anzahl an Zyklen. Bei Berechnung der Anzahl Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich für Rituximab im Nachkommastellenbereich eine geringfügig niedrigere (bei Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab sowie Bendamustin + Rituximab) bzw. geringfügig höhere (bei 6 Zyklen Induktionstherapie R-CHOP) Anzahl an Behandlungstagen. Wird eine Behandlungsdauer von 8 Zyklen R-CHOP als Induktionstherapie zugrunde gelegt, ergibt sich für Rituximab inklusive der Erhaltungstherapie eine höhere Anzahl an Behandlungstagen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab, der anschließenden weiteren Gabe von Acalabrutinib sowie der Erhaltungstherapie mit Rituximab entsprechen der Fachinformation von Acalabrutinib [1].

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von VRCAP entsprechen bis auf Prednison der Fachinformation von Bortezomib [10]. Für Prednison berechnet der pU den Verbrauch für eine Dosis von 100 mg. Laut Fachinformation beträgt die Dosis für Prednison jedoch 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und führt zu einem höheren Verbrauch pro Gabe.

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von R-CHOP sowie der anschließenden Erhaltungstherapie mit Rituximab entsprechen der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [11].

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Bendamustin + Rituximab entsprechen den Angaben aus der Publikation von Rummel et al. (2013) [16] und zum Verbrauch pro Gabe der anschließenden Erhaltungstherapie denjenigen aus der Publikation von Rummel et al. (2016) [18].

Der Verbrauch von Bendamustin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin sowie Bortezomib richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [19] zugrunde. Für Vincristin als Bestandteil von R-CHOP beachtet der pU die maximale Einzelgabe von 2 mg [11]. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2025 wieder.

Für Doxorubicin wählt der pU Durchstechflaschen mit 100 mg Wirkstoff. Durchstechflaschen mit 50 mg Doxorubicin sind wirtschaftlicher, erfordern jedoch pro Gabe eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen.

Es ist zu beachten, dass der pU für Rituximab bei R-CHOP und der sich anschließenden Erhaltungstherapie keinen Hersteller laut Anlage VI der AM-RL [11] wählt, der eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat, sodass Rituximab für die Off-Label Indikation verordnungsfähig ist. Bei Berücksichtigung von Präparaten entsprechender Hersteller führt dies pro Gabe zu höheren Kosten.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Therapien Kosten für eine Prämedikation für Rituximab an, deren Höhe sich durch jeweils unterschiedliche Anzahl an Gaben von Rituximab unterscheidet. Die Kosten sind unter Berücksichtigung der vom pU angesetzten Anzahl an Behandlungstagen für Rituximab nachvollziehbar. Der pU gibt zusätzlich für alle Therapien Kosten für eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus an, die vor dem Beginn der jeweiligen Behandlung durchgeführt wird. Da sich diese Kosten zwischen der zu bewertenden Therapie und den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterscheiden, kann auf die Darstellung dieser Leistung verzichtet werden.

Daneben können Kosten für die Verabreichung sämtlicher Infusionen und für die Kontrolle verschiedener Blutparameter bei den Therapien, z. B. die Kontrolle der Thrombozytenzahl bei Bortezomib [10], angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [20] unter Berücksichtigung der vom pU nicht gerundeten Anzahl an Zyklen für

- Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab einschließlich der in der Obergrenze berücksichtigten Erhaltungstherapie mit Rituximab nachvollziehbar,
- R-CHOP sowohl in der Unter- als auch Obergrenze unterschätzt, da 6 anstelle von (maximal) 8 Zyklen R-CHOP angesetzt werden,
- VRCAP in der Untergrenze unterschätzt, da nur 2 anstelle von 4 Behandlungstage für Bortezomib berücksichtigt sind, und in der Obergrenze nachvollziehbar,
- Bendamustin + Rituximab nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab und für eine mögliche Erhaltungstherapie mit Rituximab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 99 213,52 € bis 107 661,05 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar (unter Berücksichtigung der vom pU nicht gerundeten Anzahl an Zyklen in der Obergrenze).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die Jahrestherapiekosten werden wie folgt bewertet:

- R-CHOP und eine mögliche Erhaltungstherapie mit Rituximab: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt, da 6 anstelle von 8 Zyklen R-CHOP berücksichtigt werden. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
- VRCAP: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Untergrenze unterschätzt, da 2 anstelle von 4 Gaben Bortezomib berücksichtigt sind, und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.

- Bendamustin + Rituximab und eine mögliche Erhaltungstherapie mit Rituximab: Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze bei Beginn der Erhaltungstherapie ab dem 8. Zyklus in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar (unter Berücksichtigung der vom pU nicht gerundeten Anzahl an Zyklen in der Obergrenze).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Acalabrutinib + Bendamustin + Rituximab ^b	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	97 359,35– 105 483,12 ^c	54,17–76,14 ^c	1800,00– 2101,79 ^c	99 213,52– 107 661,05 ^c	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die nicht veranschlagt sind. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von						
R-CHOP ^d bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ^e	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	18 352,81– 29 841,45 ^c	54,17–85,24 ^c	2400,00– 2826,79 ^c	20 806,98– 32 753,48 ^c	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt, da 6 anstelle von 8 Zyklen R-CHOP berücksichtigt werden. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die nicht veranschlagt sind.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
VRCAP	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	20 249,05–29 849,55	65,85–83,30	3000,00–5600,00	23 314,90–35 532,85	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Untergrenze unterschätzt, da 2 anstelle von 4 Gaben Bortezomib berücksichtigt sind, und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die nicht veranschlagt sind.
BR ^f bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit BR gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ^g		22 177,26–30 301,03 ^c	54,17–76,14 ^c	1800,00–2101,79 ^c	24 031,43–32 478,96 ^c	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze bei Beginn der Erhaltungstherapie ab dem 8. Zyklus in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die nicht veranschlagt sind. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die nach den ersten 6 Zyklen auf die Behandlung ansprechen (partiell ansprechen oder komplettes Ansprechen), können ab Zyklus 8 bis Zyklus 30 an Tag 1 eines jeden 2. Zyklus eine Erhaltungstherapie mit Rituximab für maximal 12 zusätzliche Dosen erhalten [1].</p> <p>c. Darstellung der Untergrenze: ohne Erhaltungstherapie mit Rituximab; Darstellung der Obergrenze: mit Erhaltungstherapie mit Rituximab.</p> <p>d. Eine Induktionstherapie mit R-CHOP ist durch Teil A, Ziffer XXVI der Anlage VI der AM-RL „Rituximab beim Mantelzelllymphom“ umfasst [11].</p> <p>e. Die Anwendung von Rituximab im Off-Label-Use nach einer Therapie mit R-CHOP ist gemäß Anlage VI der AM-RL verordnungsfähig [11].</p> <p>f. Eine Induktionstherapie mit BR ist in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>g. Rituximab ist für die Anwendung nach einer Induktionstherapie mit BR nicht zugelassen.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n; VRCAP: Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Zudem macht er Angaben zu Kontraindikationen. Die Therapie mit Acalabrutinib kann laut pU sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es sei davon auszugehen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
4. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Non-Hodgkin-Lymphome [Stand: 30.12.2024] [online]. 2024 [Zugriff: 12.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome_node.html.
5. Sineshaw HM, Bai C, De Nigris E et al. Real-World Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Mantle Cell Lymphoma By LOT. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6279.
6. Tumorregister M. ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom. Inzidenz und Mortalität. 2021.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2024. 2024.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [Stand: 27.02.2025] [online]. 2025 [Zugriff: 12.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>.
9. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
10. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib) [Stand: November 2021]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008387/velcade-r-3-5-mg-pulver>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [Stand: 07.05.2025]. 2025.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas (Version 2.2025). 2025.
13. 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>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle. 2021.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom. 2023.
16. 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).
17. 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> 10.1200/JCO.18.00605. Epub 2019 Feb 27.
18. 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.
19. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [Stand: 27.03.2023] [online]. 2023 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.
20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.