

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach  
mindestens 1 Vorbehandlung)

Vom 5. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 27. Juli 2021 (BAnz AT 23.08.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib gemäß dem Beschluss vom 3. Juni 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Acalabrutinib**

Beschluss vom: 5. August 2021

In Kraft getreten am: 5. August 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. November 2020):**

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. August 2021):**

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
  - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
  - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
  - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- a1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als

Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Ibrutinib,
  - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
  - Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
  - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
  - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
  - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
  - Ibrutinib in Kombination mit BR und
  - Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- c1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- c2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist
- a1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vorteile und ein Nachteil bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ASCEND: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab

Studiendesign: randomisiert, offen, parallel

Relevante Teilpopulation: Patienten nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist (Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab)

Datenschnitte: 15. Januar 2019 (Interimsanalyse), 1. August 2019 (Anforderung der EMA)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-105) und den Addenda (A21-51, A21-87) sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität<sup>a</sup>

Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin+ Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	17	n. e. 1 (5,9)	19	n. e. 2 (10,5)	0,58 [0,03; 6,01] 0,648

### Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c, d</sup></b>					
unabhängiges Prüfkomitee (IRC)	17	n. e. 1 (5,9)	19	19,5 [16,5; n. e.] 5 (26,3)	0,22 [0,01; 1,36] 0,127
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)<sup>d, e</sup></b>					
	17	n. e. 3 (17,6)	19	n. e. 4 (21,1)	0,79 [0,16; 3,59] 0,770
<b>krankheitsbezogene Symptome<sup>d</sup></b>					
	keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>				
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>d</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte <sup>g</sup>					
Fatigue	17	n. e. 2 (11,8)	19	n. e. 3 (15,8)	0,78 [0,10; 4,70] 0,784
Übelkeit und Erbrechen	17	n. e. 2 (11,8)	19	n. e. 5 (26,3)	0,42 [0,06; 1,96] 0,294
Schmerzen	17	13,9 [1,1; n. b.] 7 (41,2)	19	16,8 [2,1; n. b.] 6 (31,6)	1,53 [0,48; 5,21] 0,463
Appetitverlust	17	n. e. 1 (5,9)	19	n. e. 5 (26,3)	0,21 [0,01; 1,30] 0,116

Diarrhö	17	n. e. 2 (11,8)	19	11,3 [1,0; n. b.] 7 (36,8)	0,29 [0,04; 1,18] 0,096
Dyspnoe	17	n. e. 5 (29,4)	19	n. e. 4 (21,1)	1,77 [0,47; 7,16] 0,390
Schlaflosigkeit	17	n. e. 5 (29,4)	19	12,0 [1,9; n. b.] 8 (42,1)	0,64 [0,19; 1,92] 0,433
Verstopfung	17	n. e. 4 (23,5)	19	n. e. 6 (31,6)	0,78 [0,20; 2,75] 0,704
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>d</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte <sup>h</sup>					
	17	n. e. 1 (5,9)	19	n. e. 3 (15,8)	0,36 [0,02; 2,80] 0,354

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>d</sup>**

<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</b>					
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte <sup>h</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	17	n. e. 2 (11,8)	19	n. e. 5 (26,3)	0,39 [0,06; 1,82] 0,252
physische Funktion	17	n. e. 3 (17,6)	19	n. e. 2 (10,5)	1,81 [0,30; 13,80] 0,508
Rollenfunktion	17	n. e. 3 (17,6)	19	n. e. 5 (26,3)	0,62 [0,13; 2,52] 0,514
kognitive Funktion	17	n. e. 5 (29,4)	19	n. e. 4 (21,1)	1,80 [0,48; 7,28] 0,376
emotionale Funktion	17	n. e. 4 (23,5)	19	n. e. 4 (21,1)	1,11 [0,26; 4,69] 0,886
soziale Funktion	17	n. e. 4 (23,5)	19	3,7 [1,0; n. b.] 9 (47,4)	0,47 [0,13; 1,44] 0,199

**Nebenwirkungen<sup>b</sup>**

<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	16	0,2 [0,1; 0,5] 16 (100)	18	0,2 [0,0; 0,3] 15 (83,3)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	16	n. e. 4 (25,0)	18	n. e. 5 (27,8)	0,44 [0,08; 1,95] 0,289
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	16	n. e. 5 (31,3)	18	n. e. 8 (44,4)	0,35 [0,08; 1,20] 0,103
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	16	n. e. 0 (0)	18	n. e. 1 (5,6)	n. b. 0,346
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Herzerkrankungen (SOC, UE)	16	k. A.	18	k. A.	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	16	n. e. 3 (18,8)	18	n. e. 2 (11,1)	0,53 [0,02; 5,54] 0,599
Blutungen <sup>j</sup> (schweres UE <sup>i</sup> )	16	n. e. 0 (0)	18	n. e. 0 (0)	n. b. n. b.
Diarrhö (PT, UE)	16	n. e. 0 (0)	18	n. e. 4 (22,2)	n. b. 0,049
Kopfschmerz (PT, UE)	16	n. e. 7 (43,8)	18	n. e. 0 (0)	n. b. 0,002
Neutropenie (PT, schweres UE <sup>i</sup> )	16	n. e. 0 (0)	18	6,5 [3,7; 6,5] 6 (33,3)	n. b. 0,003
<sup>a</sup> Datenschnitt vom 1. August 2019 <sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>c</sup> Daten aus Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers vom 1. März 2021 <sup>d</sup> Datenschnitt vom 15. Januar 2019 <sup>e</sup> Die (erste) klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 7,8 Punkte auf einer Skala von 0 bis 52 Punkte. <sup>f</sup> Die analysierte Population enthält nur maximal 50 % der randomisierten Patienten.					

<sup>g</sup>Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um  $\geq 15$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.  
<sup>h</sup>Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um  $\geq 15$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.  
<sup>i</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
<sup>j</sup> keine Angabe, welche Blutungsereignisse das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen

Verwendete Abkürzungen:  
 AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

*a2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt*

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen
<p>Erläuterungen:                      ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied                      ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.                      n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ASCEND: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab

Studiendesign: randomisiert, offen, parallel

Relevante Teilpopulation: Patienten nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab)

Datenschnitte: 15. Januar 2019 (Interimsanalyse), 1. August 2019 (Anforderung der EMA)

### Mortalität<sup>a</sup>

Endpunkt	Acalabrutinib		Idelalisib + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	65	n. e. 6 (9,2)	48	n. e. 7 (14,6)	0,58 [0,19; 1,75] 0,322

### Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c, d</sup></b>					
unabhängiges Prüfkomitee (IRC)	65	n. e. 9 (13,8)	48	16,9 [13,8; n. e.] 18 (37,5)	0,29 [0,12; 0,63] 0,001 AD: n. b.
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)<sup>d, e</sup></b>					
	65	n. e. 18 (27,7)	48	n. e. 10 (20,8)	1,07 [0,49; 2,52] 0,865
<b>krankheitsbezogene Symptome<sup>d</sup></b>					
keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>d</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte <sup>g</sup>					
Fatigue	65	n. e. 17 (26,2)	48	n. e. 9 (18,8)	1,07 [0,49; 2,52] 0,865
Übelkeit und Erbrechen	65	n. e. 21 (32,3)	48	15,7 [5,5; n. b.] 16 (33,3)	0,77 [0,40; 1,50] 0,429
Schmerzen	65	4,7 [2,8; n. b.] 33 (50,8)	48	11,1 [3,0; n. b.] 17 (35,4)	1,19 [0,67; 2,18] 0,569

Appetitverlust	65	16,6 [16,6; n. b.] 20 (30,8)	48	n. e. 13 (27,1)	0,83 [0,41; 1,71] 0,581
Diarrhö	65	16,6 [8,7; n. b.] 25 (38,5)	48	n. e. 16 (33,3)	0,84 [0,45; 1,60] 0,578
Dyspnoe	65	n. e. 18 (27,7)	48	n. e. 12 (25,0)	0,86 [0,42; 1,83] 0,677
Schlaflosigkeit	65	n. e. 28 (43,1)	48	n. e. 17 (35,4)	0,95 [0,53; 1,78] 0,873
Verstopfung	65	n. e. 14 (21,5)	48	n. e. 10 (20,8)	0,80 [0,36; 1,86] 0,589
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>d</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte <sup>h</sup>					
	65	n. e. 12 (18,5)	48	n. e. 11 (22,9)	0,62 [0,27; 1,43] 0,246

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>d</sup>**

<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</b>					
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte <sup>h</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	65	16,7 [5,6; n. b.] 25 (38,5)	48	n. e. 16 (33,3)	0,94 [0,51; 1,80] 0,852
körperliche Funktion	65	n. e. 12 (18,5)	48	n. e. 7 (14,6)	0,99 [0,40; 2,66] 0,980
Rollenfunktion	65	5,6 [3,0; n. b.] 35 (53,8)	48	4,7 [2,8; n. b.] 19 (39,6)	1,04 [0,60; 1,86] 0,887
kognitive Funktion	65	n. e. 24 (36,9)	48	4,8 [3,0; n. b.] 20 (41,7)	0,59 [0,32; 1,09] 0,084
emotionale Funktion	65	n. e. 18 (27,7)	48	n. e. 13 (27,1)	0,84 [0,42; 1,76] 0,633

soziale Funktion	65	11,2 [4,7; n. b.] 29 (44,6)	48	16,6 [2,8; n. b.] 17 (35,4)	0,98 [0,54; 1,82] 0,952
------------------	----	-----------------------------------	----	-----------------------------------	-------------------------------

**Nebenwirkungen<sup>b</sup>**

<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	65	0,7 [0,3; 1,9] 62 (95,4)	47	1,0 [0,5; 1,8] 47 (100,0)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	65	n. e. 19 (29,2)	47	10,9 [6,1; 17,3] 28 (59,6)	0,29 [0,16; 0,53] < 0,001 AD: n. b.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	65	19,6 [8,3; n. b.] 34 (52,3)	47	3,8 [2,3; 5,1] 44 (93,6)	0,27 [0,16; 0,43] < 0,001 AD: + 15,8 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Komponente)</b>					
	65	n. e. 8 (12,3)	47	13,8 [9,2; n. b.] 27 (57,4)	0,15 [0,06; 0,31] < 0,001 AD: n. b.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Herzerkrankungen (SOC, UE)	65	n. e. 9 (13,8)	47	n. e. 4 (8,5)	1,24 [0,40; 4,60] 0,723
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 13 (20,0)	47	n. e. 14 (29,8)	0,44 [0,20; 0,95] 0,031 AD: n. b.
Blutungen <sup>j</sup> (schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 1 (2,1)	n. b. 0,232
Kopfschmerz (PT, UE)	65	n. e. 13 (20,0)	47	n. e. 1 (2,1)	10,02 [1,99; 182,05] 0,006 AD: n. b.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 3 (6,4)	n. b. 0,026 AD: n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 5 (10,6)	n. b. 0,002 AD: n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 2 (3,1)	47	n. e. 6 (12,8)	0,20 [0,03; 0,87] 0,029 AD: n. b.
Nierenversagen (PT, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 3 (6,4)	n. b. 0,008 AD: n. b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 17 (26,2)	47	8,3 [4,2; n. b.] 23 (48,9)	0,40 [0,21; 0,75] 0,004 AD: n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 2 (3,1)	47	n. e. 18 (38,3)	0,05 [0,01; 0,16] < 0,001 AD: n. b.
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 5 (10,6)	n. b. 0,002 AD: n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 2 (3,1)	47	n. e. 6 (12,8)	0,18 [0,03; 0,78] 0,018 AD: n. b.
Untersuchungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	65	n. e. 3 (4,6)	47	n. e. 9 (19,1)	0,19 [0,04; 0,66] 0,007 AD: n. b.
<p><sup>a</sup>Datenschnitt vom 1. August 2019</p> <p><sup>b</sup>Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>c</sup>Daten aus Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers vom 1. März 2021</p> <p><sup>d</sup>Datenschnitt vom 15. Januar 2019</p> <p><sup>e</sup>Die (erste) klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um <math>\geq 7,8</math> Punkte auf einer Skala von 0 bis 52 Punkte.</p>					

<sup>f</sup> Die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der randomisierten Patienten.  
<sup>g</sup> Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um  $\geq 15$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.  
<sup>h</sup> Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um  $\geq 15$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.  
<sup>i</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
<sup>j</sup> keine Angabe, welche Blutungsereignisse das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen

Verwendete Abkürzungen:  
 AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

c1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteile in den Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit, Vorteil in der Symptomskala Übelkeit/Erbrechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil in der Funktionskala physische Funktion
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen

Erläuterungen:  
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

Studie ASCEND: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab

Studiendesign: randomisiert, offen, parallel

Relevante Teilpopulation: Patienten nach mind. zwei Vortherapien (Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab)

Datenschnitte: 15. Januar 2019 (Interimsanalyse), 1. August 2019 (Anforderung der EMA)

### Mortalität<sup>a</sup>

Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab, Idelalisib + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	73	n. e. 14 (19,2)	88	n. e. 17 (19,3)	0,97 [0,47; 1,98] 0,929

### Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c, d</sup></b>					
unabhängiges Prüfkomitee (IRC)	73	n. e. 17 (23,3)	88	14,0 [12,2; 17,0] 45 (51,1)	0,32 [0,17; 0,55] < 0,001 AD: n. b.
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)<sup>d</sup></b>					
	73	n. e. 20 (27,4)	88	n. e. 18 (20,5)	1,27 [0,66; 2,43] 0,475
<b>krankheitsbezogene Symptome<sup>d</sup></b>					
keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>d</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte <sup>g</sup>					
Fatigue	73	n. e. 29 (39,7)	88	n. e. 20 (22,7)	1,92 [1,09; 3,45] 0,026 AD: n. b.

Übelkeit und Erbrechen	73	n. e. 17 (23,3)	88	n. e. 33 (37,5)	0,49 [0,27; 0,87] 0,017 AD: n. b.
Schmerzen	73	3,7 [2,0; 4,8] 43 (58,9)	88	n. e. 32 (36,4)	1,85 [1,17; 2,96] 0,009 AD: n. b.
Appetitverlust	73	n. e. 19 (26,0)	88	n. e. 28 (31,8)	0,65 [0,35; 1,17] 0,156
Diarrhö	73	n. e. 20 (27,4)	88	n. e. 27 (30,7)	0,67 [0,37; 1,21] 0,188
Dyspnoe	73	n. e. 26 (35,6)	88	n. e. 22 (25,0)	1,33 [0,75; 2,38] 0,332
Schlaflosigkeit	73	11,2 [2,9; n. b.] 35 (47,9)	88	n. e. 22 (25,0)	1,99 [1,17; 3,46] 0,011 AD: n. b.
Verstopfung	73	n. e. 18 (24,7)	88	n. e. 20 (22,7)	0,99 [0,51; 1,87] 0,954
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>d</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte <sup>h</sup>					
	73	n. e. 24 (32,9)	88	n. e. 26 (29,5)	1,05 [0,60; 1,85] 0,849

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen</b>					
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte <sup>h</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	73	16,8 [5,6; n. b.] 29 (39,7)	88	n. e. 28 (31,8)	1,12 [0,67; 1,90] 0,665
physische Funktion	73	n. e. 22 (30,1)	88	n. e. 13 (14,8)	2,01 [1,02; 4,13] 0,045 AD: n. b.

Rollenfunktion	73	4,8 [2,8; n. b.] 40 (54,8)	88	9,0 [2,8; 16,9] 42 (47,7)	1,13 [0,73; 1,75] 0,606
kognitive Funktion	73	6,0 [2,8; n. b.] 36 (49,3)	88	11,0 [3,7; n. b.] 39 (44,3)	1,06 [0,67; 1,68] 0,814
emotionale Funktion	73	16,9 [5,7; n. b.] 29 (39,7)	88	n. e.  27 (30,7)	1,22 [0,72; 2,09] 0,451
soziale Funktion	73	16,8 [2,9; n. b.] 35 (47,9)	88	8,4 [2,8; n. b.] 39 (44,3)	0,97 [0,61; 1,53] 0,894

**Nebenwirkungen<sup>b</sup>**

<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	73	0,4 [0,3; 1,0] 70 (95,9)	88	0,5 [0,2; 0,7] 83 (94,3)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	73	n. e.  27 (37,0)	88	10,5 [6,8; n. b.] 42 (47,7)	0,54 [0,32; 0,88] 0,014 AD: n. b.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	73	10,2 [2,8; 19,1] 46 (63,0)	88	1,9 [1,0; 2,8] 71 (80,7)	0,45 [0,30; 0,67] < 0,001 AD: + 8,3 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	73	n. e.  14 (19,2)	88	12,1 [8,4; 16,5] 48 (54,5)	0,19 [0,10; 0,34] < 0,001 AD: n. b.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Herzerkrankungen (SOC, UE)	73	n. e. 11 (15,1)	88	n. e. 8 (9,1)	1,36 [0,54; 3,58] 0,514

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	73	n. e. 14 (19,2)	88	n. e. 22 (25,0)	0,48 [0,23; 0,98] 0,046 AD: n. b.
Blutungen <sup>j</sup> (schweres UE <sup>i</sup> )	73	n. e. 4 (5,5)	88	n. e. 3 (3,4)	1,01 [0,22; 5,20] 0,991
Kopfschmerz (PT, UE)	73	n. e. 14 (19,2)	88	n. e. 6 (6,8)	3,16 [1,26; 8,98] 0,014 AD: n. b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	73	n. e. 24 (32,9)	88	n. e. 42 (47,7)	0,55 [0,32; 0,91] 0,023 AD: n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	73	n. e. 6 (8,2)	88	n. e. 18 (20,5)	0,20 [0,07; 0,49] < 0,001 AD: n. b.
Untersuchungen (SOC, schweres UE <sup>i</sup> )	73	n. e. 5 (6,8)	88	n. e. 18 (20,5)	0,23 [0,08; 0,59] 0,002 AD: n. b.

<sup>a</sup>Datenschnitt vom 1. August 2019

<sup>b</sup>Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup>Daten aus Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers vom 1. März 2021

<sup>d</sup>Datenschnitt vom 15. Januar 2019

<sup>e</sup>Die (erste) klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um  $\geq 7,8$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 52 Punkte.

<sup>f</sup>Die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der randomisierten Patienten.

<sup>g</sup>Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um  $\geq 15$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.

<sup>h</sup>Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um  $\geq 15$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.

<sup>i</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>j</sup> keine Angabe, welche Blutungsereignisse das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

c2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

ca. 660 – 2 460 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

ca. 810 – 3 020 Patienten

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

ca. 550 – 2 060 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acalabrutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100 875,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100 887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19 800,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21 963,70 €
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 078,56 €
Rituximab	19 800,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	24 936,17 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20 023,31 €
Venetoclax + Rituximab	
Venetoclax	72 696,90 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Rituximab	19 800,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	92 554,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €

- b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100 875,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100 887,30 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	75 227,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75 238,55 €
Idelalisib + Rituximab	
Idelalisib	52 040,73 €
Rituximab	26 508,38 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61,08 €
Gesamt:	78 610,19 €
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8	568 €

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100 875,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100 887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19 800,06 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21 963,70 €
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5 078,56 €
Rituximab	19 800,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	24 936,17 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20 023,31 €
<b>Venetoclax + Rituximab</b>	
Venetoclax	72 696,90 €
Rituximab	19 800,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	92 554,51 €
<b>Ibrutinib</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75 238,55 €
<b>Ibrutinib + BR</b>	
Ibrutinib	75 227,15 €
Bendamustin	5 078,56 €
Rituximab	19 800,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68,95 €
Gesamt:	100 174,72 €
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	
Idelalisib	52 040,73 €
Rituximab	26 508,38 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61,08 €
Gesamt:	78 610,19 €
<b>Best-Supportive-Care</b>	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. August 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken