

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Acalabrutinib

(Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische
Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax und
Obinutuzumab)

Vom 18. Dezember 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Acalabrutinib (Calquence) wurde am 1. Dezember 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 2. Juni 2025 hat Acalabrutinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Juni 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Acalabrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Calquence in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.“

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Acalabrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.12.2025):

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab:

– Ibrutinib ± Obinutuzumab

oder

– Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

oder

– Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

oder

– Acalabrutinib ± Obinutuzumab

oder

– Zanubrutinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL stehen gemäß Zulassung die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil und Fludarabin; die B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib, Acalabrutinib und Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin und Vincristin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Acalabrutinib als Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
 - Ibrutinib (Beschlüsse vom 20. Juli 2023, 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
 - Idelalisib (Beschluss vom 16. März 2017)
 - Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
 - Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
 - Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für das vorliegende Anwendungsgebiet vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet). Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Sowohl gemäß der vorliegenden Leitlinien als auch gemäß der schriftlichen Äußerung der AkdÄ wird für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eine Therapie basierend auf einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor empfohlen. Diesbezüglich sind die BTK-Inhibitoren Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab bzw. in Kombination mit Venetoclax sowie Zanubrutinib als Monotherapie zugelassen.

Die Kombinationstherapie Ibrutinib und Rituximab wird in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ nicht explizit empfohlen. In den vorliegenden Leitlinien wird zu dieser Kombinationstherapie festgehalten, dass basierend auf Studiendaten kein Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Ibrutinib gezeigt werden konnte. Daher wird vom G-BA Ibrutinib + Rituximab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt werden daher folgende BTK-Inhibitoren bzw. Kombinationstherapien mit BTK-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt: Ibrutinib, Ibrutinib + Obinutuzumab, Acalabrutinib, Acalabrutinib + Obinutuzumab sowie Zanubrutinib.

In den vorliegenden Leitlinien wird zur Erstlinienbehandlung der CLL neben der BTK-Inhibitor-basierten Therapie auch der Einsatz des BCL-2-Inhibitors Venetoclax empfohlen. Übereinstimmend mit der schriftlichen Äußerung der AkdÄ werden konkret die Therapieoptionen Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib empfohlen.

Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt, da keine geeigneten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt wurden.

Für die Kombinationstherapie Ibrutinib + Venetoclax wurde basierend auf Daten in der Patientengruppe der Erwachsenen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, kein Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab festgestellt (Beschluss vom 20. Juli 2023).

In den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ wird den Kombinationstherapien einheitlich ein hoher Stellenwert zugesprochen. Insgesamt

wird es als sachgerecht angesehen, Venetoclax + Obinutuzumab sowie Venetoclax + Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht einstimmig hervor, dass der Einsatz von Chemoimmuntherapien FCR, Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) sowie Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) nur in Ausnahmefällen empfohlen wird. In der schriftlichen Äußerung der AkdÄ wird explizit das signifikant kürzere progressionsfreie Überleben im Vergleich zu den Chemotherapie-freien Behandlungen aufgeführt.

Für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Insgesamt werden die Chemoimmuntherapien FCR, BR, ClbR oder ClbO nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acalabrutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie AMPLIFY vorgelegt.

Bei der Studie AMPLIFY handelt es sich um eine seit Februar 2019 laufende, offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in welcher Acalabrutinib + Venetoclax (AV) bzw. Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (AVO) mit einer Chemoimmuntherapie (entweder Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab) verglichen wurde.

Die Studie wird in 133 Studienzentren und 27 Ländern in Europa, Asien, Amerika, Südafrika und Australien durchgeführt.

In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer nicht vorbehandelten CLL ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder einer Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) eingeschlossen. Insgesamt wurden

867 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zwischen den Studienarmen randomisiert (N=291 AV-Arm; N=286 AVO-Arm; N=290 FCR/BR-Arm). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (<65 oder ≥65 Jahre), IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert), Rai-Status (hohes Risiko [≥3] vs. kein hohes Risiko [<3]) sowie nach geographischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. Sonstige).

Es liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 30.04.2024: Interimsanalyse
- 2. Datenschnitt vom 30.10.2024: FDA-geforderter Datenschnitt

Fazit

Die im Vergleichsarm der Studie AMPLIFY eingesetzten Chemoimmuntherapien (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab) entsprechen nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Somit ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie AMPLIFY nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab geeignet. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib:

„Calquence in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.“

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA folgende Mono- und Kombinationstherapien als alternative Therapieoptionen bestimmt: Ibrutinib ± Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Acalabrutinib ± Obinutuzumab sowie Zanubrutinib.

Die im Vergleichsarm der Studie AMPLIFY eingesetzten Chemoimmuntherapien (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab) entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor und legt eine neue Untergrenze für die GKV-Zielpopulation vor.

Die Angaben aus dem dazugehörigen Dossier (circa 3 200 Patientinnen und Patienten) sieht der pharmazeutische Unternehmer als Obergrenze an. Die neue Untergrenze stützt sich auf eine individuelle Anfrage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und bezieht sich auf den klinischen Datensatz des ZfKD (Stand: 24.06.2025), der ab dem Diagnosejahr 2020 zur Verfügung steht und Informationen zum Krankheitsverlauf und detaillierte Angaben zur Therapie (tumorbezogene Operationen, Strahlentherapie, systemische Therapie) umfasst.

Dieses Vorgehen ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch grundsätzlich geeignet. Es bestehen jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der CLL-Inzidenz, insbesondere aufgrund des zeitlichen Abstands zwischen initialer Diagnose und CLL-Erstlinienbehandlung. Zudem fehlen Informationen zu den Kriterien, nach denen die Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung im Datensatz vom pharmazeutischen Unternehmer selektiert wurden. Darüber hinaus geht das ZfKD davon aus, dass trotz Meldepflicht noch nicht alle Therapien und Verlaufereignisse an das Krebsregister gemeldet wurden.

Vor diesem Hintergrund ist die neu vorgelegte Untergrenze des pharmazeutischen Unternehmers als unterschätzt anzusehen. Die Obergrenze liegt auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung und ist damit konsistent zu den letzten Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet (Ibrutinib mit Beschluss vom 20. Juli 2023).

Insgesamt wird die mit dem Dossier vorgelegte Anzahl von circa 3 200 Patientinnen und Patienten als in der Größenordnung plausibel bewertet.

2.3 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: 12. Dezember 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab				
1. Jahr (Zyklus 1-13) ²				
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Venetoclax	<u>Zyklus 3:</u> 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten <u>Zyklus 4-13:</u> 1 x täglich	309	1	309
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1, 8, 15 von Zyklus 2 und an Tag 1 von Zyklus 3-7 ³	6	<u>Zyklus 2:</u> 3 <u>Zyklus 3-7:</u> 1	8
2. Jahr (Zyklus 14)				
Acalabrutinib	2 x täglich	27	1	27

² Ein Zyklus umfasst 28 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Venetoclax	1 x täglich	27	1	27
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib Monotherapie				
1. Jahr und Folgejahre				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
1. Jahr				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1, 8, 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2-6 ³	6	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2-6:</u> 1	8
Folgejahre				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab				
1. Jahr ⁴				
Venetoclax	<u>Zyklus 1-2:</u> an Tag 22 im Zyklus 1 bis Tag 28 im Zyklus 2 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten <u>Zyklus 3-12:</u> 1 x täglich	315	1	315
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1, 8, 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2-6 ³	6	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2-6:</u> 1	8

³ Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

⁴ Da die Therapie von Venetoclax auf insgesamt 12 Zyklen begrenzt ist, fallen die Kosten nur im 1. Behandlungsjahr an.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib				
1. Jahr (Zyklus 1-13)				
Venetoclax	<u>Zyklus 4:</u> 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten <u>Zyklus 5-13:</u> 1 x täglich	281	1	281
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
2. Jahr (Zyklus 14-15)				
Venetoclax	<u>Zyklus 14-15</u> 1 x täglich	55	1	55
Ibrutinib	1 x täglich	55	1	55
Acalabrutinib Monotherapie				
1. Jahr und Folgejahre				
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
1. Jahr				
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1, 8, 15 von Zyklus 2 und an Tag 1 von Zyklus 3-7 ³	6	<u>Zyklus 2:</u> 3 <u>Zyklus 3-7:</u> 1	8
Folgejahre				
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zanubrutinib Monotherapie				
1. Jahr und Folgejahre				
Zanubrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab					
1. Jahr (Zyklus 1-13)					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Venetoclax	<u>Zyklus 3</u>				
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	7,0	14 x 10 mg
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	7,0	7 x 50 mg
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	7,0	7 x 100 mg
	200mg	200 mg	2 x 100 mg	7,0	14 x 100 mg
	<u>Zyklus 4-13</u>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	309,0	1 124 x 100 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	8,0	8 x 1 000 mg
2. Jahr (Zyklus 14)					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	27,0	54 x 100 mg
Venetoclax	<u>Zyklus 14</u>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	27,0	108 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib Monotherapie					
1. Jahr und Folgejahre					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
1. Jahr					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	8,0	8 x 1 000 mg
Folgejahre					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab					
1. Jahr ⁴					
Venetoclax	<u>Zyklus 1-2</u>				
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	7,0	14 x 10 mg
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	7,0	7 x 50 mg
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	7,0	7 x 100 mg
	200mg	200 mg	2 x 100 mg	7,0	14 x 100 mg
	<u>Zyklus 2-12</u>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	287,0	1 148 x 100 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	8,0	8 x 1 000 mg
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib					
1. Jahr (Zyklus 1-13)					
Venetoclax	<u>Zyklus 4</u>				
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	7,0	14 x 10 mg
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	7,0	7 x 50 mg
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	7,0	7 x 100 mg
	200mg	200 mg	2 x 100 mg	7,0	14 x 100 mg
	<u>Zyklus 5-13</u>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	253,0	1 012 x 100 mg
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
2. Jahr (Zyklus 14-15)					
Venetoclax	<u>Zyklus 14-15</u>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	55,0	220 x 100 mg
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	55,0	55 x 420 mg
Acalabrutinib Monotherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
1. Jahr und Folgejahre					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
1. Jahr					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	8,0	8 x 1 000 mg
Folgejahre					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Zanubrutinib Monotherapie					
1. Jahr und Folgejahre					
Zanubrutinib	320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1 460 x 80 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib 100 mg	60 FTA	6 181,12 €	1,77 €	0,00 €	6 179,35 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	2 649,25 €	1,77 €	148,01 €	2 499,47 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,99 €	1,77 €	0,00 €	85,22 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,49 €	1,77 €	0,00 €	198,72 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,31 €	1,77 €	0,00 €	5 924,54 €
Venetoclax 100 mg	360 FTA	18 921,18 €	1,77 €	0,00 €	18 919,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Acalabrutinib 100 mg	60 FTA	6 181,12 €	1,77 €	0,00 €	6 179,35 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 767,13 €	1,77 €	0,00 €	5 765,36 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	2 649,25 €	1,77 €	148,01 €	2 499,47 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,99 €	1,77 €	0,00 €	85,22 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,49 €	1,77 €	0,00 €	198,72 €
Venetoclax 100 mg	7 FTA	389,67 €	1,77 €	0,00 €	387,90 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,31 €	1,77 €	0,00 €	5 924,54 €
Venetoclax 100 mg	360 FTA	18 921,18 €	1,77 €	0,00 €	18 919,41 €
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 479,32 €	1,77 €	0,00 €	5 477,55 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Prämedikation zur Prophylaxe

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
<i>Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol ⁵ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Dexamethason ⁵ (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,36 €	14,79 €	12,0	88,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol ⁵ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Dexamethason ⁵ (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,36 €	14,79 €	12,0	88,74 €
<i>Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol ⁵ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Dexamethason ⁵ (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,36 €	14,79 €	12,0	88,74 €
<i>Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol ⁵ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €

⁵ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Dexamethason ⁵ (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,36 €	14,79 €	12,0	88,74 €

Hepatitis-B-Diagnostik

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.⁶

Zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht kein regelhafter Unterschied, daher wird auf die Darstellung der Kosten der HBV-Testung verzichtet.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Calquence in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Acalabrutinib (Calquence); Calquence® 100 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2025

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acalabrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. November 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. November 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. November 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Dezember 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2025; 11. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. November 2025; 03. Dezember 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken