

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Acalabrutinib

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

Vom 18. Dezember 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	48
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	90
5.3	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	97
5.4	Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH	102
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	106
D.	Anlagen	130
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	130
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	139

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Taxe (Lauer-Taxe) 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
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				

² Ein Zyklus umfasst 28 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
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
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)				

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	<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					
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	2 x 10 mg	7,0	14 x 10 mg
	20 mg	50 mg	1 x 50 mg	7,0	7 x 50 mg
	50 mg	100 mg	1 x 100 mg	7,0	7 x 100 mg
	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	7,0	14 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	200mg				
	<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					
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

osten:

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 5a SGB 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 €
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.

⁵ Festbetrag

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.

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

⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

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 Xlla 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 Xlla 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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. Dezember 2025 (BAnz AT 13.01.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib gemäß dem Beschluss vom 18. Dezember 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Acalabrutinib

Beschluss vom: 18. Dezember 2025
In Kraft getreten am: 18. Dezember 2025
BANz AT 28.01.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2025):

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. Dezember 2025):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib ± Obinutuzumab
oder
- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
oder
- Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
oder
- Acalabrutinib ± Obinutuzumab
oder
- Zanubrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-85) und dem Addendum (G25-36), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

circa 3 200 Patientinnen und 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: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab	
1. Jahr	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Venetoclax	60 728,03 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	155 905,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
2. Jahr	
Acalabrutinib	11 328,81 €
Venetoclax	5 871,64 €
Gesamt:	17 200,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
1. Jahr und Folgejahre	
Ibrutinib	75 155,59 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	
1. Jahr	
Ibrutinib	75 155,59 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	95 151,35 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
Folgejahre	
Ibrutinib	75 155,59 €
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab	
1. Jahr ⁸	
Venetoclax	62 084,87 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	82 080,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib	

⁸ Da die Therapie von Venetoclax auf insgesamt 12 Zyklen begrenzt ist, fallen die Kosten nur im 1. Behandlungsjahr an.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
1. Jahr	
Venetoclax	54 803,49 €
Ibrutinib	75 155,59 €
Gesamt:	129 959,08 €
2. Jahr	
Venetoclax	11 796,18 €
Ibrutinib	11 324,81 €
Gesamt:	23 120,99 €
Acalabrutinib Monotherapie	
1. Jahr und Folgejahre	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	
1. Jahr	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	95 177,85 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
Folgejahre	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Zanubrutinib Monotherapie	
1. Jahr und Folgejahre	
Zanubrutinib	66 643,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 2:</u> 3 <u>Zyklus-3-7:</u> 1	8,0	800 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2-6:</u> 1	8,0	800 €
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2-6:</u> 1	8,0	800 €
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 2:</u> 3 <u>Zyklus-3-7:</u> 1	8,0	800 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Acalabrutinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Venetoclax (Venclyxto)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage Xlla der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Acalabrutinib

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

18. Dezember 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

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

Patientengruppe

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Venetoclax (Venclyxto)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 18. Dezember 2025

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Dezember 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 Xlla – 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. Dezember 2025 (BAnz AT 13.01.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib gemäß dem Beschluss vom 18. Dezember 2025 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Acalabrutinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2025):

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. Dezember 2025):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Ibrutinib ± Obinutuzumab

oder

– Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

oder

– Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

oder

– Acalabrutinib ± Obinutuzumab

oder

– Zanubrutinib



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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 beziehungsweise relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

circa 3 200 Patientinnen und 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: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab	
1. Jahr	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Venetoclax	60 728,03 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	155 905,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
2. Jahr	
Acalabrutinib	11 328,81 €
Venetoclax	5 871,64 €
Gesamt:	17 200,45 €

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-85) und dem Addendum (G25-36), sofern nicht anders indiziert.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
1. Jahr und Folgejahre	
Ibrutinib	75 155,59 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	
1. Jahr	
Ibrutinib	75 155,59 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	95 151,35 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
Folgejahre	
Ibrutinib	75 155,59 €
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab	
1. Jahr ²	
Venetoclax	62 084,87 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	82 080,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib	
1. Jahr	
Venetoclax	54 803,49 €
Ibrutinib	75 155,59 €
Gesamt:	129 959,08 €
2. Jahr	
Venetoclax	11 796,18 €
Ibrutinib	11 324,81 €
Gesamt:	23 120,99 €
Acalabrutinib Monotherapie	
1. Jahr und Folgejahre	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	
1. Jahr	
Acalabrutinib	75 182,09 €
Obinutuzumab	19 995,76 €
Gesamt:	95 177,85 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,40 €
Folgejahre	
Acalabrutinib	75 182,09 €

² Da die Therapie von Venetoclax auf insgesamt 12 Zyklen begrenzt ist, fallen die Kosten nur im 1. Behandlungsjahr an.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zanubrutinib Monotherapie	
1. Jahr und Folgejahre	
Zanubrutinib	66 643,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab

Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 2: 3 Zyklus 3 – 7: 1	8,0	800 €
--------------	---	-------	--------------------------------	-----	-------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2 – 6: 1	8,0	800 €
--------------	---	-------	--------------------------------	-----	-------

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2 – 6: 1	8,0	800 €
--------------	---	-------	--------------------------------	-----	-------

Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 2: 3 Zyklus 3 – 7: 1	8,0	800 €
--------------	---	-------	--------------------------------	-----	-------

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Acalabrutinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Venetoclax (Venclyxto)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Acalabrutinib

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

18. Dezember 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

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

Patientengruppe

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Venetoclax (Venclyxto)



Geltungsdauer der Benennung (seit ... beziehungsweise von ... bis)

Seit 18. Dezember 2025

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Dezember 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Acalabrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. November 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Acalabrutinib
- **Handelsname:** Calquence
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (CLL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-01-D-1228

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 432,15 kB)

Modul 2

(PDF 526,72 kB)

Modul 3

(PDF 1,12 MB)

Modul 4

(PDF 1,88 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1239/>

01.10.2025 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Acalabrutinib (Calquence)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit Obinutuzumab:

- Ibrutinib ± Obinutuzumab

oder

- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

oder

- Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

oder

- Acalabrutinib ± Obinutuzumab

oder

- Zanubrutinib

Stand der Information: Mai 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 422,57 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 151,58 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.10.2025 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Acalabrutinib - 2025-07-01-D-1228*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. November 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Acalabrutinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.10.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.10.2025
Lilly Deutschland GmbH	22.10.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)*	23.10.2025

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Fiore	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. von Salisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Wittwer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Thaa	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Rechsteiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Bienert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BeOne Medicines Germany GmbH						
Fr. Dr. Hülsmans	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)*						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wendtner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence®) Vorgangsnummern 2025-07-01-D-1208/2025-07-01-D-1228
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB9 V Stellung zu den am 01.10.2025 veröffentlichten Nutzenbewertungen des IQWiG zum Wirkstoff Acalabrutinib (1, 2). Im neuen Anwendungsgebiet ist Acalabrutinib (Calquence®) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert (3). Da keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz vorliegt, ist eine formale Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT nicht möglich. Hintergrund Die CLL bleibt trotz des Übergangs vom früheren Standard der Chemoimmuntherapie hin zu modernen gezielten Therapien weiterhin unheilbar. Im Versorgungsalltag kommen überwiegend BTKi-Monotherapien und Venetoclax-basierte Kombinationstherapien zum Einsatz, die sich vor allem durch ihre kontinuierliche bzw. zeitlich begrenzte Anwendung unterscheiden (4). Kontinuierliche Therapien werden über mehrere Jahre eingesetzt – in der RESONATE-2 Studie zu Ibrutinib betrug die mediane Behandlungsdauer 6,2 Jahre, 42% der Patient:innen waren nach 8 Jahren noch unter Behandlung (5) – was neben der notwendigen hohen Adhärenz auch durch die dauerhafte Toxizitätsexposition den Alltag der Patient:innen einschränkt. In der	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

⁹ Zur besseren Lesbarkeit werden alle Abkürzungen am Ende des Dokuments erläutert

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
modernen CLL-Behandlung haben deshalb zeitlich begrenzte orale Therapien an Relevanz gewonnen, die sie sich durch kürzere Arzneimittlexposition, therapiefreie Intervalle und geringeren Mutationsdruck auszeichnen. Bislang verfügbare zeitlich begrenzte Therapien sind aufgrund erhöhter Kardiotoxizität oder einem höheren TLS-Risiko, Infektanfälligkeit sowie reduzierter Wirksamkeit bei Patient:innen mit genetischen Risikofaktoren jedoch nicht uneingeschränkt geeignet. Dieser Bedarf wird durch die Acalabrutinib-Kombinationstherapien im neuen Anwendungsgebiet adressiert. Acalabrutinib: Evidenz aus der AMPLIFY Studie Acalabrutinib ist ein oraler, hochwirksamer, selektiver und kovalenter BTKi der zweiten Generation, der seit 2020 bereits zur Erstlinientherapie bei CLL zugelassen ist, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab. Im neuen Anwendungsgebiet, als zeitlich-befristete Kombination (für 14 Zyklen) mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab bei Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL, wurde Acalabrutinib in der pivotalen Phase III-Studie AMPLIFY untersucht. Bei AMPLIFY handelt es sich um eine globale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) im Vergleich zur zum Studienbeginn als <i>Standard of Care</i> geltenden Chemoimmuntherapie unter Auswahl von FCR oder BR nach Wahl der Prüfärzt:innen bestimmt. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA festgelegten zVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Jedoch liefern die Ergebnisse der AMPLIFY-Studie wertvolle	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aussagen über den medizinischen Nutzen von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (mit und ohne Obinutuzumab), die für die klinische Therapieentscheidung von hoher Relevanz sind. Die Ergebnisse der Studie AMPLIFY wurden im Dossier zur frühen Nutzenbewertung präsentiert und der medizinische Nutzen beschrieben. Zur besseren Übersicht wird die Zusammenfassung nachfolgend erneut dargestellt. In der Gesamtschau zeigte die Studie AMPLIFY deutliche Vorteile einer Behandlung mit AV bzw. AVO gegenüber FCR/BR: • Unter der Therapie mit AV wurde das Risiko zu Versterben statistisch signifikant um 67% verringert (OS, HR [95%-KI]: 0,33 [0,18; 0,56]; $p < 0,0001$) und das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis statistisch signifikant um 35% reduziert (PFS, HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0038$). Unter der Therapie mit AVO wurde das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis statistisch signifikant um 58% reduziert (PFS, HR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,59]; $p < 0,0001$). In präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich insgesamt konsistente Ergebnisse. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil für Patient:innen mit uIGHV Status. • Gemessen an der objektiven Ansprechrates sprachen 92,8% der Patient:innen des AV-Arms, 92,7% des AVO-Arms und 75,2% des FCR/BR-Arms auf die jeweilige Therapie an (absolute Differenz, 17,6% bzw. 17,5%). Ein vollständiges Ansprechen erreichten 8,9% unter AV, 14,0% unter AVO, und 5,2% unter FCR/BR. • Es zeigte sich ein langfristiger Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine anhaltend geringe Symptomlast. Im	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EORTC QLQ-C30 zeigten sich ein subjektiv besserer Gesundheitszustand über den gesamten Studienverlauf. Die beobachteten Nebenwirkungen bestätigten das bereits etablierte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib bzw. der Einzelsubstanzen. Die am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 umfassten Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei 12,4% der Patient:innen unter AV und bei 23,6% der Patient:innen unter AVO wurden schwere (Grad ≥ 3) Infektionen berichtet (am häufigsten COVID-19-bedingt). Im Versorgungsalltag ist das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib sowie der Kombinationspartner Venetoclax und Obinutuzumab allgemein bekannt. Auftretende UE sind ausführlich in entsprechenden Fachinformationen adressiert und können durch erfahrene Ärzt:innen schnell und sicher behandelt werden. Fazit Da keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz vorliegt, ist eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht. Hinsichtlich des medizinischen Nutzens zeigen die Studienergebnisse deutliche, positive Effekte zugunsten von Acalabrutinib bezüglich der maßgeblichen Therapieziele. Die Kombinationstherapie aus	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab stellt vor dem Hintergrund einer signifikanten Verzögerung der Krankheitsprogression und einem deutlich reduzierten Mortalitätsrisiko bei sehr guter Verträglichkeit eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar. Im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme wird auf folgende Aspekte im Detail eingegangen: • Aktualisierung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation • Aktualisierung der Jahrestherapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

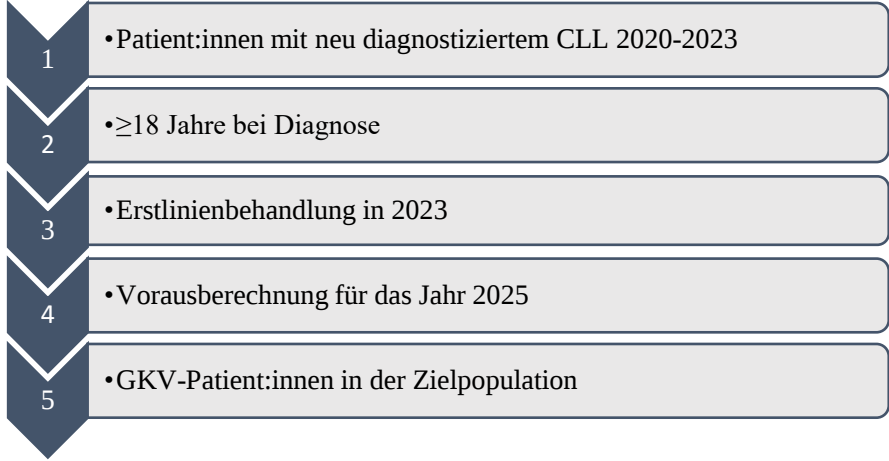
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
S. II.7, Zeile 10ff	Aktualisierung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation Anmerkung: IQWiG Nutzenbewertung: II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <table><tr><th>Bezeichnung der zu bewertenden Therapie</th><th>Bezeichnung der Patientengruppe</th><th>Anzahl der Patientinnen und Patienten^a</th><th>Kommentar</th></tr><tr><td>Acalabrutinib + Venetoclax</td><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL^b</td><td>3199</td><td>Die Angabe auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab befindet sich in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.</td></tr></table> a. Angabe des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar	Acalabrutinib + Venetoclax	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	3199	Die Angabe auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab befindet sich in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u> 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
Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar							
Acalabrutinib + Venetoclax	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	3199	Die Angabe auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab befindet sich in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <table><tr><th>Bezeichnung der zu bewertenden Therapie</th><th>Bezeichnung der Patientengruppe</th><th>Anzahl der Patientinnen und Patienten^a</th><th>Kommentar</th></tr><tr><td>Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab</td><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL^b</td><td>3199</td><td>Die Angabe auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab befindet sich in einer weitestgehenden plausiblen Größenordnung.</td></tr></table> a. Angabe des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Position von AstraZeneca: Mit dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung wurden aus Konsistenzgründen Angaben zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation basierend auf vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren gemacht (6-12), da zu diesem Zeitpunkt keine aktuelleren Daten vorlagen. Wie vom IQWiG angemerkt beziehen sich diese Daten jedoch auf Verfahren, die mehrere Jahre zurückreichen.	Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar	Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	3199	Die Angabe auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab befindet sich in einer weitestgehenden plausiblen Größenordnung.	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.
Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar							
Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	3199	Die Angabe auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab befindet sich in einer weitestgehenden plausiblen Größenordnung.							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Rahmen dieser Stellungnahme werden aktualisierte Angaben zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation basierend auf einer individuellen Anfrage beim ZfKD dargestellt, die erst nach Einreichung des Dossiers zur Verfügung standen. Zur Abbildung der Unsicherheit wird eine Spanne mit den im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung übermittelten Zahlen gebildet, da diese gemäß der IQWiG Nutzenbewertung in einer plausiblen Größenordnung liegen. <i>Methodik</i> Im Rahmen einer individuellen Anfrage an das RKI wurde anhand des klinischen Datensatzes die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation der erwachsenen Patient:innen mit neu diagnostizierter CLL im Alter von ≥ 18 Jahren ohne vorherige CLL-Therapie (1L CLL) bestimmt. Ab dem Diagnosejahr 2020 enthält der Datensatz des ZfKD Informationen zum Krankheitsverlauf und detaillierte Angaben zur Therapie (tumorbezogene Operationen, Strahlentherapie, systemische Therapie), die auch die Behandlung im weiteren Krankheitsverlauf abdecken („klinischer Datensatz“). Auch die Entscheidung für ein Vorgehen, bei dem zunächst auf eine tumorbezogene Therapie verzichtet wird, kann im klinischen Datensatz dokumentiert werden. Für weitere Details wird auf die Angaben des RKI verwiesen (13).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Herleitung der Zielpopulation für die untere Spanne ist in Abbildung 1 dargestellt und wird im nachfolgenden Ergebnis teil weiter erläutert. Als obere Spanne wird die im Dossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation verwendet.  Abbildung 1. Schrittweise Herleitung der Zielpopulation für die Untergrenze <i>Ergebnisse</i> In Schritt 1 wurden alle Patient:innen in der ZfKD Datenbank mit neu diagnostiziertem CLL (ICD-10 C91.1) zwischen 01.01.2020 und 31.12.2023 selektiert. Dieser Schritt bildet den maximal verfügbaren	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitraum ab, da Daten im klinischen Datensatz erst ab dem Jahr 2020 verfügbar sind, und das Jahr 2023 dem jüngsten verfügbaren Datenjahr entspricht. Insgesamt wurden 19.901 Patient:innen mit neu diagnostiziertem CLL im genannten Zeitraum identifiziert (Tabelle 1). Basierend auf den Angaben zur Qualitätskontrolle des RKI ist insgesamt von einer sehr hohen Vollständigkeit und geringen Unsicherheit bei der Erfassung der Anzahl auszugehen (14). In Schritt 2 wurden entsprechend der zugelassenen Indikation auf erwachsene Patient:innen eingeschränkt. Es ergibt sich keine Änderung der Anzahl der in Schritt 1 ermittelten Patient:innen. Am ZfKD liegen keine flächendeckenden Daten zu Krebserkrankungen bei Kindern vor (14). Da CLL vor allem ältere Menschen betrifft, ergibt sich dadurch eine sehr geringe Unsicherheit. In Schritt 3 wurde die Anzahl derjenigen Patient:innen aus Schritt 2 ermittelt, für die im letzten verfügbaren Datenjahr 2023 eine Erstlinienbehandlung für CLL dokumentiert wurde (d.h. von all denjenigen Patient:innen mit Neudiagnose zwischen 2020-2023 wurden diejenigen mit Start einer Erstlinienbehandlung in 2023 selektiert). Insgesamt wurden 1.163 Patient:innen identifiziert. Laut Angaben des RKI ist eine Behandlungseinrichtung gesetzlich dazu verpflichtet, neben der Erstdiagnose bestimmte Ereignisse, einschließlich Beginn oder Ende einer Therapie an das zuständige Krebsregister zu melden. Hat kein meldepflichtiges Ereignis	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	stattgefunden, erfolgt auch keine Meldung an das Krebsregister bzw. keine Übermittlung vom Krebsregister an das ZfKD. Im Datensatz kann jedoch nicht unterschieden werden, ob eine Therapie oder ein Ereignis nicht stattgefunden hat oder nicht gemeldet wurde. Aufgrund fehlender Erfahrungswerte ergibt sich eine Unsicherheit in diesem Schritt. In Schritt 4 wurde zur Vorausberechnung für das Jahr 2025 die Rate an Patient:innen in der Zielpopulation pro 100.000 Einwohner:innen in Deutschland für das Jahr 2023 mit der zum Stichtag 30.06.2025 in Deutschland lebenden Anzahl an Personen multipliziert (15). Es ergeben sich ebenfalls 1.163 Patient:innen in der Zielpopulation (16). In Schritt 5 wurde unter Verwendung eines GKV-Anteils von 89,1% (basierend auf aktuellen Angaben der KM1 Statistik (15, 17)) die Anzahl der Patient:innen in der GKV ermittelt. Es ergeben sich 1.036 Patient:innen in der Zielpopulation (16). Tabelle 1. Schrittweise Herleitung der Zielpopulation für die Untergrenze basierend auf der individuellen Abfrage an das ZfKD 2025 <table><tr><th>Nr.</th><th>Schritt</th><th>Anzahl</th><th>Quelle</th></tr><tr><td>1</td><td>Patient:innen mit neu diagnostiziertem CLL 2020-2023</td><td>19.901</td><td>ZfKD 2025 (18)</td></tr><tr><td>2</td><td>≥18 Jahre bei Diagnose</td><td>19.901</td><td>ZfKD 2025 (18)</td></tr><tr><td>3</td><td>Erstlinienbehandlung in 2023</td><td>1.163</td><td>ZfKD 2025 (18)</td></tr></table>	Nr.	Schritt	Anzahl	Quelle	1	Patient:innen mit neu diagnostiziertem CLL 2020-2023	19.901	ZfKD 2025 (18)	2	≥18 Jahre bei Diagnose	19.901	ZfKD 2025 (18)	3	Erstlinienbehandlung in 2023	1.163	ZfKD 2025 (18)	
Nr.	Schritt	Anzahl	Quelle															
1	Patient:innen mit neu diagnostiziertem CLL 2020-2023	19.901	ZfKD 2025 (18)															
2	≥18 Jahre bei Diagnose	19.901	ZfKD 2025 (18)															
3	Erstlinienbehandlung in 2023	1.163	ZfKD 2025 (18)															

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
4	Vorausberechnung für 2025 1.163	ZfKD 2025 (18) Stat. Bundesamt (15) AstraZeneca 2025 (16)						
5	GKV-Anteil (89,1%) 1.036	Stat. Bundesamt (15) BMG (17) AstraZeneca 2025 (16)						
Bildung einer Spanne aufgrund von Unsicherheiten Aufgrund der Unsicherheit in Schritt 3 wird nachfolgend eine Spanne gebildet, wobei die durch individuelle Abfrage beim ZfKD ermittelte Anzahl als Untergrenze verwendet wird. Als Obergrenze werden die Angaben herangezogen, die bereits im Dossier zur frühen Nutzenbewertung dargestellt wurden. Die dort ermittelte Anzahl ist konsistent zu den Angaben in früheren Verfahren (6-12). Insgesamt ergeben sich somit 1.163 bis 3.642 Patient:innen in der Zielpopulation sowie 1.036 bis 3.199 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Tabelle 2). Tabelle 2. Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation <table> <tr> <th>Bezeichnung der Zielpopulation</th><th>Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)</th><th>Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </table>			Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)			
Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angaben zur Unsicherheit)						

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	1.163 ^a - 3.642 ^b	1.036 ^a - 3.199 ^b		
	a: Angaben basierend auf individueller Abfrage an das ZfKD (siehe oben) b: Angaben aus dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung				
	Vorgeschlagene Änderung: Die aktualisierte Herleitung der Anzahl an Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen und rechnerisch nachvollziehbaren Größenordnung und sollte für die weitere Beschlussfassung durch den G-BA herangezogen werden. Insgesamt ergeben sich 1.163 bis 3.642 Patient:innen in der Zielpopulation sowie 1.036 bis 3.199 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.9, 23ff. bzw. 28 ff.	Aktualisierung der Jahrestherapiekosten für Venetoclax Das IQWiG führt aus, dass im Rahmen der Hochrechnung der Jahrestherapiekosten für Venetoclax ein im Abgleich mit den Angaben im Dossier zu hohem Verbrauch (Anzahl an Packungen) für das 1. Behandlungsjahr angesetzt würde (bei Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab sowie Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib). Position von AstraZeneca: Nachfolgend werden die Kosten zu Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax, Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib aktualisiert. Um eine Vergleichbarkeit zum eingereichten Dossier zu wahren, wird analog der Lauer-Taxe Stand vom 15.05.2025 herangezogen. Der aktuelle Lauer-Taxe Stand kann möglicherweise hiervon abweichen. Für den Lauer-Taxe Stand, vom 01.10.2025 haben sich keine Änderungen bezüglich Venetoclax ergeben. Angaben zu Behandlungsdauer und Dosierung Der Tabelle 3 sind die jeweilige Behandlungsdauer und Dosierung von Venetoclax gemäß Fachinformation zu entnehmen (19). Zusätzlich wird die herangezogene Stückelung für den Bedarf an Venetoclax	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Therapiekosten</u> 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. <u>Behandlungsdauer:</u> 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																									
	dargestellt. Bei Therapien, die sich über mehr als ein Jahr erstrecken wird hierbei der Rest einer angebrochenen Packung, der sich am Ende des ersten Behandlungsjahres ergibt, in das zweite Behandlungsjahr überführt. In nachfolgender Tabelle 4 werden die aktualisierten Kosten zu Venetoclax angegeben. Tabelle 3: Behandlungsdauer und Dosierung von Venetoclax sowie Stückelung der benötigten Packungen <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Dosierung/ Anwendung</th><th>Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage</th><th>Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage</th><th>Behandlungstage/ Patient:in/ Jahr</th><th>Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th><th>Stückelung</th></tr><tr><td colspan="7">Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab</td></tr><tr><td colspan="7">1. Jahr (Zyklus 1-13)</td></tr><tr><td>Venetoclax (Venclyxto®)</td><td>Zyklus 1-2 Nur Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung	Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab							1. Jahr (Zyklus 1-13)							Venetoclax (Venclyxto®)	Zyklus 1-2 Nur Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib	-	-	-	-	-	Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Behandlungsmodus</th><th>Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th><th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th><th>Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th></tr><tr><td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td colspan="5">Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab</td></tr><tr><td colspan="5">1. Jahr (Zyklus 1-13)²</td></tr><tr><td>Acalabrutinib</td><td>kontinuierlich, 2 x täglich</td><td>365</td><td>1</td><td>365</td></tr><tr><td>Venetoclax</td><td>Zyklus 3: 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten Zyklus 4-13: 1 x täglich</td><td>309</td><td>1</td><td>309</td></tr><tr><td>Obinutuzumab</td><td>alle 28 Tage an Tag 1, 8, 15 von Zyklus 2 und an Tag 1 von Zyklus 3-7³</td><td>6</td><td>Zyklus 2: 3 Zyklus 3-7: 1</td><td>8</td></tr><tr><td colspan="5">2. Jahr (Zyklus 14)</td></tr><tr><td>Acalabrutinib</td><td>2 x täglich</td><td>27</td><td>1</td><td>27</td></tr></table>	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	Zyklus 3: 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten Zyklus 4-13: 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	Zyklus 2: 3 Zyklus 3-7: 1	8	2. Jahr (Zyklus 14)					Acalabrutinib	2 x täglich	27	1	27
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung																																																																					
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab																																																																											
1. Jahr (Zyklus 1-13)																																																																											
Venetoclax (Venclyxto®)	Zyklus 1-2 Nur Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib	-	-	-	-	-																																																																					
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	Zyklus 3: 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten Zyklus 4-13: 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	Zyklus 2: 3 Zyklus 3-7: 1	8																																																																							
2. Jahr (Zyklus 14)																																																																											
Acalabrutinib	2 x täglich	27	1	27																																																																							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile		Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.																																									
		<table><tr><td></td><td>nib+Obinutuzumab</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Zyklus 3 Tag 1-7 20 mg</td><td>20 mg</td><td>2x 10 mg</td><td>7</td><td></td><td>14x 10 mg</td><td>1x 10 mg á 14 Stk.</td></tr><tr><td></td><td>Zyklus 3 Tag 8-14 50 mg</td><td>50 mg</td><td>1x 50 mg</td><td>7</td><td></td><td>7x 50 mg</td><td>1x 50 mg á 7 Stk.</td></tr></table>								nib+Obinutuzumab								Zyklus 3 Tag 1-7 20 mg	20 mg	2x 10 mg	7		14x 10 mg	1x 10 mg á 14 Stk.		Zyklus 3 Tag 8-14 50 mg	50 mg	1x 50 mg	7		7x 50 mg	1x 50 mg á 7 Stk.											
	nib+Obinutuzumab																																										
	Zyklus 3 Tag 1-7 20 mg	20 mg	2x 10 mg	7		14x 10 mg	1x 10 mg á 14 Stk.																																				
	Zyklus 3 Tag 8-14 50 mg	50 mg	1x 50 mg	7		7x 50 mg	1x 50 mg á 7 Stk.																																				
		<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Dosierung/ Anwendung</th><th>Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage</th><th>Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag</th><th>Behandlung s-tage/ Patient:in/ Jahr</th><th>Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th><th>Stückelung</th></tr><tr><td rowspan="2">Venetoclax (Venclyxto®)</td><td>Zyklus 3 Tag 15-21 100 mg</td><td>100 mg</td><td>1x 100 mg</td><td>7</td><td rowspan="2">1.145x 100 mg</td><td>1x 100 mg á 112 Stk</td></tr><tr><td>Zyklus 3 Tag 22-28 200 mg</td><td>200 mg</td><td>2x 100 mg</td><td>7</td><td>3x 100 mg á 360 Stk</td></tr></table>							Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlung s-tage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung	Venetoclax (Venclyxto®)	Zyklus 3 Tag 15-21 100 mg	100 mg	1x 100 mg	7	1.145x 100 mg	1x 100 mg á 112 Stk	Zyklus 3 Tag 22-28 200 mg	200 mg	2x 100 mg	7	3x 100 mg á 360 Stk																
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlung s-tage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung																																					
Venetoclax (Venclyxto®)	Zyklus 3 Tag 15-21 100 mg	100 mg	1x 100 mg	7	1.145x 100 mg	1x 100 mg á 112 Stk																																					
	Zyklus 3 Tag 22-28 200 mg	200 mg	2x 100 mg	7		3x 100 mg á 360 Stk																																					
									<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Behandlungsmodus</th><th>Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th><th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th><th>Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th></tr><tr><td>Venetoclax</td><td>1 x täglich</td><td>27</td><td>1</td><td>27</td></tr></table> <table><tr><td colspan="5">Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</td></tr><tr><td colspan="5">1. Jahr⁴</td></tr><tr><td>Venetoclax</td><td><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</td><td>315</td><td>1</td><td>315</td></tr><tr><td>Obinutuzumab</td><td>alle 28 Tage an Tag 1, 8, 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2-6³</td><td>6</td><td><u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2-6:</u> 1</td><td>8</td></tr></table>					Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Venetoclax	1 x täglich	27	1	27	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
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/Jahr																																							
Venetoclax	1 x täglich	27	1	27																																							
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																																							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

	Zyklus 4-14 (Tag 1) 400 mg	400 mg	4x 100 mg	281		Gesamt: 1.192 Tabletten
Rest aus Jahr 1						47 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlung s-tage/ Patient:in/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung
2. Jahr (Zyklus 14)						

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Venetoclax (Venclyxto®)	Zyklus 4-14 (Tag 2-28) 400 mg	400 mg	4x 100 mg	27	108x 100 mg	4x 100 mg á 14 Stk. 1x 100 mg á 7 Stk. Rest aus Jahr 1: 47 Tabletten Gesamt: 110 Tabletten	der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u>
	Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient:in/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient:in/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																							
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.																																																																														
	Venetoclax (Venclyxto®)	Verwurf					2 Tabletten	<table><tr><td>Bezeichnung der Therapie</td><td>Dosierung/Anwendung</td><td>Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage</td><td>Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag</td><td>Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr</td><td>Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</td></tr><tr><td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td colspan="6">Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab</td></tr><tr><td colspan="6">1. Jahr (Zyklus 1-13)</td></tr><tr><td>Acalabrutinib</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>2 x 100 mg</td><td>365,0</td><td>730 x 100 mg</td></tr><tr><td>Venetoclax</td><td>Zyklus 3 20 mg 50 mg 100 mg 200mg</td><td>20 mg 50 mg 100 mg 200 mg</td><td>2 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg 2 x 100 mg</td><td>7,0 7,0 7,0 7,0</td><td>14 x 10 mg 7 x 50 mg 7 x 100 mg 14 x 100 mg</td></tr><tr><td></td><td>Zyklus 4-13 400 mg</td><td>400 mg</td><td>4 x 100 mg</td><td>309,0</td><td>1 124 x 100 mg</td></tr><tr><td>Obinutuzumab</td><td>1 000 mg</td><td>1 000 mg</td><td>1 x 1 000 mg</td><td>8,0</td><td>8 x 1 000 mg</td></tr><tr><td colspan="6">2. Jahr (Zyklus 14)</td></tr><tr><td>Acalabrutinib</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>2 x 100 mg</td><td>27,0</td><td>54 x 100 mg</td></tr><tr><td>Venetoclax</td><td>Zyklus 14 400 mg</td><td>400 mg</td><td>4 x 100 mg</td><td>27,0</td><td>108 x 100 mg</td></tr></table>						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	Zyklus 3 20 mg 50 mg 100 mg 200mg	20 mg 50 mg 100 mg 200 mg	2 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg 2 x 100 mg	7,0 7,0 7,0 7,0	14 x 10 mg 7 x 50 mg 7 x 100 mg 14 x 100 mg		Zyklus 4-13 400 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	Zyklus 14 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	27,0	108 x 100 mg
	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	Zyklus 3 20 mg 50 mg 100 mg 200mg	20 mg 50 mg 100 mg 200 mg	2 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg 2 x 100 mg	7,0 7,0 7,0 7,0	14 x 10 mg 7 x 50 mg 7 x 100 mg 14 x 100 mg																																																																									
		Zyklus 4-13 400 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	Zyklus 14 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	27,0	108 x 100 mg																																																																										
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab																																																																															
1. Jahr (Zyklus 1-12)																																																																															
Venetoclax (Venclyxto®)	Zyklus 1 Tag 22-28 20 mg	20 mg	2x 10 mg	7	14x 10 mg	1x 10 mg á 14 Stk.																																																																									
	Zyklus 2 Tag 1-7 50 mg	50 mg	1x 50 mg	7	7x 50 mg	1x 50 mg á 7 Stk.																																																																									
Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient:in / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung																																																																									
Venetoclax	Zyklus 2 Tag 8-14 100 mg	100 mg	1x 100 mg	7	1.169x 100 mg	3x 100 mg á																																																																									

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>															
	(Venclyxto®)	Zyklus 2 Tag 15-21 200 mg	200 mg	2x 100 mg	7		360 Stk 6x 100 mg à 14 Stk. 1x 100 mg à 7 Stk. Gesamt: 1.171 Tabletten	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab								
		1. Jahr ⁴														
		Zyklus 2 Tag 22-28 400 mg	400 mg	4x 100 mg	7			Venetoclax	<u>Zyklus 1-2</u> 20 mg 50 mg 100 mg 200mg	20 mg 50 mg 100 mg 200 mg	2 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg 2 x 100 mg	7,0 7,0 7,0 7,0	14 x 10 mg 7 x 50 mg 7 x 100 mg 14 x 100 mg			
		Zyklus 3-12 400 mg	400 mg	4x 100 mg	280				<u>Zyklus 2-12</u> 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	287,0	1 148 x 100 mg			
	Verwurf						2 Tabletten	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)								
	Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient:in/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung	Venetoclax	<u>Zyklus 4</u> 20 mg 50 mg 100 mg 200mg	20 mg 50 mg 100 mg 200 mg	2 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg 2 x 100 mg	7,0 7,0 7,0 7,0	14 x 10 mg 7 x 50 mg 7 x 100 mg 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 in Kombination mit Ibrutinib							Venetoclax	<u>Zyklus 14-15</u> 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	55,0	220 x 100 mg				
1. Jahr (Zyklus 1-13)							Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	55,0	55 x 420 mg				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Venetoclax (Venclyxto [®])	Zyklus1-3 Nur Ibrutinib	-	-	-	-	-	<u>Kosten:</u> 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: <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u>
		Zyklus 4 Tag 1-7 20 mg	20 mg	2x 10 mg	7	14x 10 mg	1x 10 mg á 14 Stk.	
		Zyklus 4 Tag 8-14 50 mg	50 mg	1x 50 mg	7	7x 50 mg	1x 50 mg á 7 Stk.	
	Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlung s-tage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung	
		Zyklus 4 Tag 15-21 100 mg	100 mg	1x 100 mg	7	1.033x 100 mg	3x 100 mg á 360 Stk.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

	Zyklus 4 Tag 22-28 200 mg	200 mg	2x 100 mg	7		Gesamt : 1.080 Tabletten
	Zyklus 5-13 400 mg	400 mg	4x 100 mg	253		
Rest aus Jahr 1					47 Tabletten	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient:in/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlung s-tage/ Patient:in/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Stückelung
2. Jahr (Zyklus 14-15)						
Venetocla x (Venclyxto [®])	Zyklus 14-15 400mg	400 mg	4x 100 mg	55	220x 100 mg	4x 100 mg á 14 Stk. 1x 100 mg á 7 Stk. 1x 100 mg á

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

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					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
							112 Stk. Rest aus Jahr 1: 47 Tabletten Gesamt: 222 Tabletten							
		Verwurf					2 Tabletten							
Angaben zu Kosten Tabelle 4: Kosten von Venetoclax <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Venetoclax</td> <td>Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk.</td> <td>85,22 [1,77^a]</td> </tr> </tbody> </table>									Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk.	85,22 [1,77 ^a]
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro												
Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk.	85,22 [1,77 ^a]												

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		PZN 12448757 86,99 €		
		Venclyxto® (AbbVie) 50 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448786 200,49 €	198,72 [1,77 ^a]	
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
	Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 360 Stk. PZN 18320202 18.921,18 €	18.919,41 [1,77 ^a]	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 112 Stk. PZN 12448817 5.926,31€	5.924,54 [1,77 ^a]	
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
	Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448800 768,00 €	766,23 [1,77 ^a]	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1" data-bbox="264 531 1155 740"> <tr> <td data-bbox="264 531 483 740"></td><td data-bbox="483 531 949 740"> Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 € </td><td data-bbox="949 531 1155 740"> 387,90 [1,77^a] </td></tr> </table> a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V. b: Rabatt nach § 130a SGB V. Stand: 15.05.2025 Die Kosten von Venetoclax wurden der Lauer-Steuer (Stand: 15.05.2025) entnommen (20). Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1, 1a und 3b SGB V und der Apothekenrabatt gemäß Abs. 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (21, 22). Es wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (23). Angaben zu Jahrestherapiekosten Unter Berücksichtigung der im Dossier genannten Kosten für die jeweiligen Kombinationspartner sowie die zusätzlichen GKV-		Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 €	387,90 [1,77 ^a]	
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 €	387,90 [1,77 ^a]			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Leistungen (23-25) ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten aus den Angaben zum Verbrauch (Tabelle 3) und den Kosten gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Tabelle 4). Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro</th><th>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro</th><th>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro</th><th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th></tr><tr><td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td colspan="6">Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax</td></tr><tr><td colspan="6">1. Jahr</td></tr></table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel						Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax						1. Jahr						
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro																					
Zu bewertendes Arzneimittel																										
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax																										
1. Jahr																										

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	80.331,55	10,49	Keine	80.342,04	
	Venetoclax (Venclyxto®)		62.966,71	Keine	Keine	62.966,71	
			Summe: 143.298,26	Summe: 10,49	Summe: -	Summe: 143.308,75	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertende Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		
	2. Jahr: 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)							
	Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	6.179,35	Keine	Keine	6.179,35		
	Venetoclax (Venclyxto®)		3.452,82	Keine	Keine	3.452,82		
			Summe: 9.632,17	Summe: -	Summe: -	Summe: 9.632,17		

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtkosten 1. und 2. Jahr	152.930,43	10,49	-	152.940,92	
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab					
	1. Jahr					
	Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbe-	80.331,55	10,49	Keine	80.342,04
	Venetoclax (Venclyxto®)		62.966,71	Keine	Keine	62.966,71

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	Obinutuzumab (Gazyvaro®)	handelter CLL	19.995,76	146,36	800,00	20.942,12		
			Summe: 163.294,02	Summe: 156,85	Summe: 800,00	Summe: 164.250,87		
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		
	2. Jahr: 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)							
	Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patientin	6.179,35	Keine	Keine	6.179,35		

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>								
	Venetoclax (Venclyxto®)	ent:innen mit nicht vorbe- handelte r CLL	3.452,82	Keine	Keine	3.452,82			
	Obinutuzu- mab (Gazyvaro®)		-	-	-	-			
			Summe: 9.632,17	Summe: -	Summe: -	Summe: 9.632,17			
	Gesamtkosten 1. und 2. Jahr		172.926,1 9	156,85	800,00	173.883,04			
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertende s Arzneimittel , zweckmäßig e Vergleichs- therapie)	Bezeich- nung der Popula- tion bzw. Patiente n-gruppe	Arznei- mittelkos ten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthe rapiekost en pro Patient in Euro			
	Zweckmäßige Vergleichstherapie								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab							
	Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorherbehandelter CLL	62.027,45	Keine	Keine	62.027,45		
	Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76	156,85	800,00	20.952,61		
			Summe: 82.023,21	Summe: 156,85	Summe: 800,00	Summe: 82.980,06		
Bezeichnung der Therapie (zu bewertende Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro			
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<table><tr><th colspan="6">1. Jahr</th></tr><tr><td>Venetoclax (Venclyxto®)</td><td rowspan="3">Erwach-sene Pati-ent:inne n mit nicht vorbe-handelte r CLL</td><td>57.042,17</td><td>Keine</td><td>Keine</td><td>57.042,17</td></tr><tr><td>Ibrutinib (IMBRUVICA®)</td><td>80.795,68</td><td>10,49</td><td>Keine</td><td>80.806,17</td></tr><tr><td></td><td>Summe: 137.837,85</td><td>Summe: 10,49</td><td>Summe: Keine</td><td>Summe: 137.848,34</td></tr></table>	1. Jahr						Venetoclax (Venclyxto®)	Erwach-sene Pati-ent:inne n mit nicht vorbe-handelte r CLL	57.042,17	Keine	Keine	57.042,17	Ibrutinib (IMBRUVICA®)	80.795,68	10,49	Keine	80.806,17		Summe: 137.837,85	Summe: 10,49	Summe: Keine	Summe: 137.848,34	
1. Jahr																								
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwach-sene Pati-ent:inne n mit nicht vorbe-handelte r CLL	57.042,17	Keine	Keine	57.042,17																			
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		80.795,68	10,49	Keine	80.806,17																			
		Summe: 137.837,85	Summe: 10,49	Summe: Keine	Summe: 137.848,34																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile		Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
		Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
		2. Jahr: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)						
		Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	9.377,36	Keine	Keine	9.377,36	
		Ibrutinib (IMBRUVICA®)		5.771,12	Keine	Keine	5.771,12	
				Summe: 15.148,48	Summe: Keine	Summe: Keine	Summe: 15.148,48	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<table><tr><td>Gesamtkosten 1. und 2. Jahr</td><td>152.986,33</td><td>10,49</td><td>Keine</td><td>152.996,82</td></tr></table> Vorgeschlagene Änderung: Aus Tabelle 5 lassen sich die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzunab sowie zu Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib als Therapieoptionen der zVT entnehmen.					Gesamtkosten 1. und 2. Jahr	152.986,33	10,49	Keine	152.996,82	
Gesamtkosten 1. und 2. Jahr	152.986,33	10,49	Keine	152.996,82							

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs	Absatz
AV	Acalabrutinib+Venetoclax
AVO	Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab
BR	Bendamustin+Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
COVID-19	Coronavirus disease 2019
Del(17p)	Chromosom 17p-Deletion
d.h.	Das heißt
EORTC QLC-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
FCR	Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab
ff	Folgende [Seiten]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	International- Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KM1 Statistik	Amtliche Monatsstatistik
mg	Milligramm
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TP53-Mutation	Tumorprotein p53
uIGHV	Unmutierte IGHV
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acalabrutinib (Chronisch Lymphatische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 2091. 2025.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acalabrutinib (Chronisch Lymphatische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 2089. 2025.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten [Stand: Juli 2025]. 2025.
4. Stumpf J, Al-Sawaf O. Chronic Lymphocytic Leukemia: Time-Limited Therapy in the First-Line Setting and Role of Minimal Residual Disease. Current oncology reports. 2024;26(2):136-46.
5. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia Blood advances. 2022;6(11):3440-50.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie). 2023.
7. BeiGene Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Zanubrutinib (Brukinsa®). Modul 3 A Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. [Stand: 12.12.2022]. 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax). 2023.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.
11. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ibrutinib (IMBRUVICA®). Modul 3 A IMBRUVICA® in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). [Stand: 18.01.2023]. 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.
13. Robert Koch-Institut (RKI). Informationen zum klinischen Datensatz. 2025. Aufgerufen am: 20.10.2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/Informationen_datensatz/klinischer_datensatz/klinischer_datensatz_no_de.html.
14. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
15. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand [Stand: 30.06.2025]. 2025. Aufgerufen am: 13.10.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>.
16. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Acalabrutinib. [Stand: Oktober 2025]. 2025.
17. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2025 [Stand 01. Juli 2025]. 2025. Aufgerufen am: 13.10.2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2025.pdf.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datensatz des ZfKD auf Basis der klinischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023. [Stand: 24.06.2025]. 2025.

19. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [Stand: Juli 2025]. 2025.
20. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.05.2025]. 2025. Aufgerufen am: 06.10.2025. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
21. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025. Aufgerufen am: 06.10.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
22. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2025. Aufgerufen am: 06.10.2025. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_130a.html.
23. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel Acalabrutinib sowie der zVT. [Stand: 15.05.2025]. 2025.
24. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Acalabrutinib (Calquence®). Modul 3 A. Calquence® in Kombination mit Venetoclax ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. 2025.
25. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Acalabrutinib (Calquence®). Modul 3 B. Calquence® in Kombination mit Venetoclax mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. 2025.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib, Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie • Kombination mit Venetoclax (D-1208) • Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab (D-1228)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Hinweis: In dieser Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.</i> Hiermit nimmt die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach § 35a SGB V zu Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), Vorgangsnummer D-1208 (Acalabrutinib + Venetoclax [1]) und D-1228 (Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab [2]). Aus Sicht des IQWiG liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies entspricht der Position des pharmazeutischen Unternehmers [1, 2]. Die zVT für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab bei Erwachsenen mit nicht vorbehandelter CLL lautet wie folgt [1, 2]: • Ibrutinib ± Obinutuzumab oder	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax: – Ibrutinib ± Obinutuzumab oder – Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder – Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib oder – Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder – Zanubrutinib

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder • Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib oder • Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder • Zanubrutinib Dies unterscheidet sich maßgeblich von der zVT-Festsetzung im letzten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie der CLL (Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, Beschluss vom 20. Juli 2023, [3]). Damals lautete die zVT: • Ibrutinib oder • Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder • Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oder • Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oder • Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) Aus Sicht von AbbVie spiegelt die aktuelle zVT-Definition den derzeitigen Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung der CLL adäquat wider. Die aktuelle zVT-Definition entspricht den Empfehlungen relevanter aktueller Leitlinien, insbesondere der S3-Leitlinie zur CLL von Dezember 2024 [4], den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO, zuletzt überarbeitet im Juli 2024, [5]) und der jüngst aktualisierten „onkopedia“-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) von September 2025 [6]. Dabei ermöglichen die Venetoclax-haltigen Kombinationstherapien mit Obinutuzumab bzw. Ibrutinib, die jetzt Teil der zVT sind, ebenso wie die zu bewertende Kombinationstherapie aus	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Acalabrutinib + Venetoclax ± Obinutuzumab eine begrenzte Therapiedauer. Dies beugt der Ausbildung von Resistenzen vor und bietet den patientenrelevanten Vorteil einer therapie- und somit auch nebenwirkungsfreien Zeit nach Abschluss der Behandlung [4–6]. Es ist allerdings bedauerlich, dass die Evidenz aus der zulassungsbegründenden randomisiert-kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) AMPLIFY (NCT03836261) für die Nutzenbewertung nicht mehr geeignet ist, weil die Vergleichstherapie in der Studie die zVT nicht mehr abbildet. In der Studie AMPLIFY werden die Therapieregime Acalabrutinib + Venetoclax und Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab mit einer Chemoimmuntherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von FCR und BR verglichen [7]. Zum Zeitpunkt der Studienplanung und Studieninitiierung – am 25. Februar 2019 wurde die erste Person in die Studie eingeschlossen – entsprachen FCR und BR jedoch dem Therapiestandard, und mit einer Ausnahme (Ibrutinib) waren die aktuellen zVT-Optionen damals noch nicht zugelassen, sodass sie als Studienkomparator nicht infrage gekommen wären. Bei Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie der CLL ist eine Studiendauer von vielen Jahren erforderlich, um belastbare Resultate für relevante Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) generieren zu können. In einer solchen Konstellation wäre es wünschenswert, wenn die Nutzenbewertung hochwertige Evidenz aus RCTs berücksichtigen würde, deren Komparator bei der Initiierung der Studie die Anforderungen der Nutzenbewertung erfüllt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entfällt	

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt A25-85. Version 1.0, Stand 24.09.2025, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8904/2025-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-1208.pdf (zugegriffen 6. Oktober 2025).
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt A25-91. Version 1.0, Stand 24.09.2025, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8917/2025-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-1228.pdf (zugegriffen 6. Oktober 2025).
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax). 20. Juli 2023, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6085/2023-07-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-911_BAnz.pdf (zugegriffen 6. Oktober 2025).
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Version 2.0, Dezember 2024. AWMF-Registernummer: 018-032OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf (zugegriffen 6. Oktober 2025).
- [5] Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, u. a. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2024; 35: 762–768.
- [6] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Herausgeber). onkopedia-Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie (CLL). Stand September 2025, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> (2016, zugegriffen 6. Oktober 2025).
- [7] Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, u. a. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2025; 392: 748–762.

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib/Calquence [®] chronische lymphatische Leukämie (CLL) IQWiG-Berichte – Nr. 2089 und 2091
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Straße 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg v.d.H.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Oktober 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Acalabrutinib (Calquence®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff in Kombination mit Venetoclax mit (2091) oder ohne (2089) Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Daten vorgelegt hat, um einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die genannten Patientenpopulationen ableiten zu können. In Übereinstimmung mit dem pU konnte das IQWiG keine geeignete Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zVT identifizieren. Folglich sieht das IQWiG den Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT als nicht belegt an [1, 2]. Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Pirtobrutinib (Jaypirca®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiGs. Pirtobrutinib ist in der Europäischen Union als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, zugelassen [3].	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u> 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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.6	Anmerkung: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation Das IQWiG weist im Kontext der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation darauf hin, dass die Herleitung auf einer älteren Datenbasis (Daten, die in einzelnen Quellen bis in das Jahr 1991 zurückreichen) basiert [1, 2]. Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA sollte dieselbe Datenbasis wie der pU zur Herleitung der Größe der Zielpopulation verwenden, da es die derzeit beste Bezugsgröße darstellt.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2089. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. [A25-89 - Acalabrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2091. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. [A25-91 - Acalabrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Pirtobrutinib (Jaypirca®). [online]. (Stand März 2025). 2025. Jaypirca®.[Zugriff 15.10.2025]. [Jaypirca® 100 mg Filmtabletten](#)

5.4 Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib/ Calquence® IQWiG-Bericht – Nr. 2091 Projekt: A25-91 Version: 1.0 Stand: 24.09.2025 Veröffentlichung: 01.10.2025
Stellungnahme von	<i>BeOne Medicines Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeOne Medicines Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V (2025-07-01-D-1228) für das Anwendungsgebiet nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab, nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Therapeutischer Bedarf	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Therapeutischer Bedarf Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist durch einen langsame Krankheitsprogression charakterisiert und gilt als unheilbar. Die Therapieziele sind das Verhindern von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie der Erhalt der Lebensqualität.[1] Chemo- und Chemoimmuntherapien waren lange Zeit das Rückgrad der CLL-Therapie, können jedoch eine sehr hohe Toxizität aufweisen, die wiederum zum Therapieabbruch führen kann. Der Einsatz von zielgerichteten Therapien wie BCL-2-Inhibitoren und insbesondere von BTK-Inhibitoren, vor allem der zweiten Generation, haben die Versorgung von Patienten und Patientinnen mit CLL maßgeblich verbessert.[1]	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. (DGHO), D.G.f.H.u.O.e.V. *Onkopedia*

Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2025; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

Datum	22. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Acalabrutinib CLL, Primärtherapie
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
1. Zusammenfassung Dies ist eine Stellungnahme zu zwei, parallel durchgeführten Bewertungsverfahren. Bewertet im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wird Acalabrutinib (Calquence®) für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Primärtherapie einer CLL. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax +/- Obinutuzumab ist indiziert bei Pat. mit einer zuvor unbehandelten CLL. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Acalabrutinib bei der CLL <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td>-</td><td>Ibrutinib ± Obinutuzumab oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Venetoclax + Ibrutinib oder Acalabrutinib ± Obinutuzumab Zanubrutinib</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie				Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Ibrutinib ± Obinutuzumab oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Venetoclax + Ibrutinib oder Acalabrutinib ± Obinutuzumab Zanubrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppe	ZVT	pU				IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	Ibrutinib ± Obinutuzumab oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Venetoclax + Ibrutinib oder Acalabrutinib ± Obinutuzumab Zanubrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Therapiestandard. In der Versorgung wird die Therapie darüber hinaus nach genetischen Parametern differenziert. • Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, dreiarmlige randomisierte Phase-III-Studie AMPLIFY zum Vergleich von Acalabrutinib / Venetoclax (AV) versus Acalabrutinib / Venetoclax / Obinutuzumab (AVO) versus Chemotherapie / Rituximab. Die Therapie mit Acalabrutinib / Venetoclax erfolgte jeweils über 14 Zyklen, im AVO-Arm zusätzlich mit Obinutuzumab über 7 Zyklen. • AVO und AV führten gegenüber Chemotherapie / Rituximab zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrates und der Remissionsrate, sowie zur signifikanten Reduktion der Rezidivrate. AV führte gegenüber Chemotherapie / Rituximab auch zur Reduktion der Todesfallrate. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass mehr als die Hälfte der bisher dokumentierten Todesfälle durch COVID-19 bedingt war. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war am höchsten im AVO-Arm. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies erhält ○ Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax den Grad 4 ○ Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab den Grad 3 • Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zeitlich begrenzte Therapie mit Acalabrutinib / Venetoclax bei nicht vorbehandelter CLL ist hoch wirksam. Die Hinzunahme von Obinutuzumab steigert die Wirksamkeit, aber auch die Toxizität. Daten zum direkten Vergleich mit einer der Optionen der ZVT liegen nicht.	
2. Einleitung Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3]. Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind („active disease“ nach IWCLL Kriterien [5]). Die Therapiewahl orientiert sich bei der CLL an spezifischer therapielimitierender Komorbidität (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), am molekularen und zytogenetischen Status und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Die Therapiestruktur der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1] ¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13]; ² watch & wait – abwartendes Verhalten; ³ BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care) ⁴ Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar (siehe Kapitel 6.1.1.1, Kapitel 6.1.1.2 und Kapitel 6.1.1.3.). Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die Pat.präferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden. ⁵ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar. Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Pat. in der Erstlinientherapie	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
evaluiert. ⁶ Bei Verwendung von I+V ist insbesondere bei älteren Pat. die kardiale Toxizität abzuwägen. ⁷ Bei Verwendung von AV+Obinutuzumab sind insbesondere bei älteren Pat. Infektkomplikationen abzuwägen. Acalabrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax in der Erstlinientherapie der CLL <table><tr><th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜL⁵</th></tr><tr><td>AMPLIFY [6], Dossier</td><td>Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation</td><td>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab</td><td>Acalabrutinib + Venetoclax (AV)</td><td>581</td><td>75,2 vs 92,8</td><td>32,8 vs 30,6 0,65⁷ p = 0,0038</td><td>14,5 vs 6,2⁶ 0,33 p < 0,0001</td></tr><tr><td>AMPLIFY [6], Dossier</td><td>Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation</td><td>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab</td><td>Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (AVO)</td><td>576</td><td>75,2 vs 92,7</td><td>32,8 vs 19,6 0,42⁷ p < 0,0001</td><td>14,5 vs 12,9 0,76 p = 0,2224</td></tr></table> ¹ N - Anzahl Patientinnen und Patienten; ² RR – Ansprechrage, in %; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben,	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵	AMPLIFY [6], Dossier	Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab	Acalabrutinib + Venetoclax (AV)	581	75,2 vs 92,8	32,8 vs 30,6 0,65 ⁷ p = 0,0038	14,5 vs 6,2 ⁶ 0,33 p < 0,0001	AMPLIFY [6], Dossier	Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab	Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (AVO)	576	75,2 vs 92,7	32,8 vs 19,6 0,42 ⁷ p < 0,0001	14,5 vs 12,9 0,76 p = 0,2224	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵																		
AMPLIFY [6], Dossier	Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab	Acalabrutinib + Venetoclax (AV)	581	75,2 vs 92,8	32,8 vs 30,6 0,65 ⁷ p = 0,0038	14,5 vs 6,2 ⁶ 0,33 p < 0,0001																		
AMPLIFY [6], Dossier	Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab	Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (AVO)	576	75,2 vs 92,7	32,8 vs 19,6 0,42 ⁷ p < 0,0001	14,5 vs 12,9 0,76 p = 0,2224																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rezidivrate in %; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

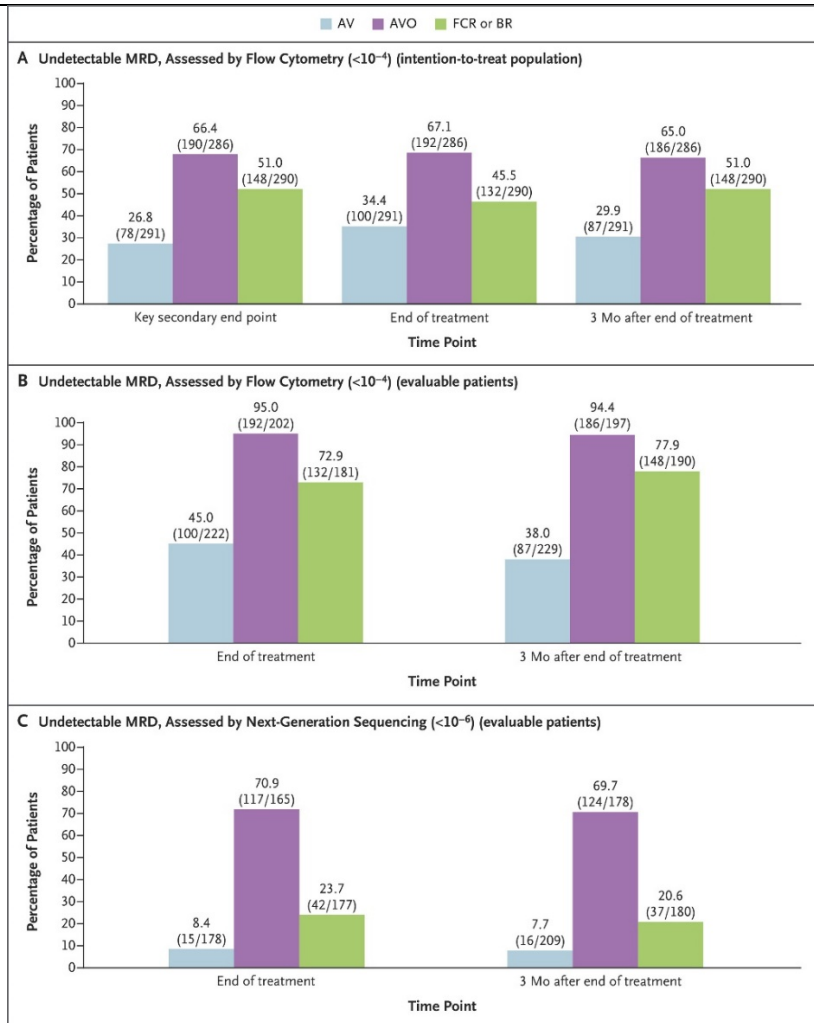
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem früheren Therapiestandard. Aufgrund der höheren Effektivität und der besseren Verträglichkeit entspricht dieser nicht mehr dem aktuellen Standard. Heute wird in der Regel eine Zytostatika-freie Therapie empfohlen. Die vom G-BA festgelegte ZVT enthält den aktuellen Therapiestandard.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax: – Ibrutinib ± Obinutuzumab oder – Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder – Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib oder – Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder Zanubrutinib

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie AMPLIFY um Vergleich von - Acalabrutinib + Venetoclax - Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab - Chemotherapie: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Basis des Dossiers ist der Datenschnitt vom 30. April 2024. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von AV vs Chemotherapie, während der Unterschied von AVO vs Chemotherapie nicht statistisch signifikant war. Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapie scheint im Dossier zu fehlen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl von AV als auch von AVO gegenüber der Chemotherapie. Der Unterschied ist deutlicher im AVO-Arm. In der Analyse der Subgruppen in der Primärpublikation zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Subgruppen wie dem IGHV-Mutationsstatus.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ausgewertet im Dossier wurde die Gesamtansprechrate (ORR). Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil von AV und von AVO gegenüber der Chemotherapie. Die Unterschiede in der Wirksamkeit sind am besten in der Analyse der minimalen Resterkrankung zu erkennen, siehe Abbildung 2. Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [6]	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.



Am deutlichsten sind die Unterschiede auf dem Detektionsniveau von $<10^{-6}$.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 inkl. IL27, EQ-5D VAS, PGIS, PGIC und FACIT-Fatigue erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Dossier wird von einem langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lagen unter AV bei 53,6%, unter AVO bei 69,4% und unter Chemotherapie bei 60,6. Eine übersichtliche Darstellung findet sich in der Primärpublikation [6]. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Table 2. Adverse Events and Selected Events of Clinical Interest (Safety Population).*

Adverse Events	Acalabrutinib–Venetoclax (N = 291)		Acalabrutinib–Venetoclax– Obinutuzumab (N = 284)		Chemoimmunotherapy (N = 259)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>						
Events						
Any adverse event	270 (92.8)	156 (53.6)	269 (94.7)	197 (69.4)	236 (91.1)	157 (60.6)
Any serious adverse event	72 (24.7)		109 (38.4)		71 (27.4)	
Serious adverse event leading to death						
Any	10 (3.4)		17 (6.0)		9 (3.5)	
Due to Covid-19	8 (2.7)		15 (5.3)		7 (2.7)	
Adverse event leading to treatment discontinuation	23 (7.9)		57 (20.1)		28 (10.8)	
Selected events of clinical interest						
Any event of clinical interest	222 (76.3)	136 (46.7)	242 (85.2)	188 (66.2)	185 (71.4)	141 (54.4)
Cardiac event						
Any	27 (9.3)	5 (1.7)	34 (12.0)	7 (2.5)	9 (3.5)	3 (1.2)
Atrial fibrillation or flutter	2 (0.7)	1 (0.3)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.8)
Ventricular tachyarrhythmia†	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0	0
Hypertension	12 (4.1)	8 (2.7)	11 (3.9)	6 (2.1)	7 (2.7)	2 (0.8)
Hemorrhage						
Any	94 (32.3)	3 (1.0)	86 (30.3)	6 (2.1)	11 (4.2)	1 (0.4)
Major	3 (1.0)	3 (1.0)	8 (2.8)	6 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.4)
Neutropenia‡	108 (37.1)	94 (32.3)	143 (50.4)	131 (46.1)	132 (51.0)	112 (43.2)
Infection	148 (50.9)	36 (12.4)	153 (53.9)	67 (23.6)	82 (31.7)	26 (10.0)
Second primary cancer						
Any	15 (5.2)	5 (1.7)	12 (4.2)	5 (1.8)	2 (0.8)	0
Excluding nonmelanoma skin cancer	8 (2.7)	5 (1.7)	7 (2.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	0
Tumor lysis syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (3.1)	8 (3.1)

* Shown are the adverse events reported during the treatment period with a date of onset (or a date of worsening) on or after the date of the first dose of trial treatment and up to and including 30 days after the date of the last dose of treatment or up to the day before the start of subsequent anti-CLL therapy, whichever came first. Patients with multiple occurrences in the same category were counted once per category regardless of the number of occurrences. The median duration of exposure was 12.9 months (range, 1 to 18) in the acalabrutinib–venetoclax group, 12.9 months (range, 0 to 18) in the acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab group, and 5.6 months (range, 1 to 11) in the chemoimmunotherapy group.

† Ventricular tachyarrhythmias consisted of ventricular extrasystoles (one patient in the acalabrutinib–venetoclax group and two patients in the acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab group) and ventricular tachycardia (one patient in the acalabrutinib–venetoclax group and one patient in the acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab group).

‡ This category includes neutropenia, a decreased neutrophil count, and febrile neutropenia.

Hier ist zu berücksichtigen, dass die Studie während der Covid-19-Pandemie durchgeführt wurde. Die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen war jeweils am höchsten im AVO-Arm. Unerwünschte Ereignisse, die zur Unterbrechung der Behandlung mit Acalabrutinib führten, traten bei 7,9 % der Pat. in der AV-, bei 20,1 der Pat. in der AVO- und bei 10,8% im Chemotherapie-Arm auf.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter den vorab festgelegten Ereignissen von klinischem Interesse traten kardiale Ereignisse jeglichen Grades häufiger unter AV (9,3%) und AVO (12,0%) als unter Chemoimmuntherapie (3,5%) auf. Der Beobachtungszeitraum der unerwünschten Ereignisse ist in den Armen unterschiedlich, d. h. länger im AV- und im AVO- als im Chemotherapie-Arm.	
	5. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	6. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. Diese wurden jetzt durch eine Skala für hämatologische Neoplasien erweitert. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Acalabrutinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	
	Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor. ESMO-MCBS:H Acalabrutinib / Venetoclax [7] 4 Acalabrutinib / Venetoclax / Obinutuzumab [8] 3	
	7. Kombinationstherapie Acalabrutinib wird in Kombination mit Venetoclax und ggf. auch in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Kombinationstherapie</u> 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. <u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u> 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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Kombinationspartner</u> 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.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Benennung</u> 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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Ausnahme von der Benennung</u> 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. <u>Rechtswirkungen der Benennung</u> 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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u> 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:

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Fachinformation zu Acalabrutinib (Calquence); Calquence® 100 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2025 <u>Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL</u> 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.
	8. Diskussion Die Daten des Dossiers auf der Basis von AMPLIFY zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit der Kombination Acalabrutinib / Venetoclax +/- Obinutuzumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtiger CLL. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren: <u>Kontrollarm</u> Der Kontrollarm mit FCR oder BR war früher auch in Deutschland Standard, wurde aber inzwischen durch BTK- und BCL2-Inhibitoren	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> 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. 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.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abgelöst. Daten zum Vergleich Acalabrutinib + Venetoclax vs andere BTK-Inhibitoren + Venetoclax liegen nicht vor. <u>Wirksamkeit</u> Die Wirksamkeit ist am höchsten im AVO-Arm. Dies wird sehr deutlich in den MRD-Auswertungen. Hier ist AVO sowohl dem AV- als auch dem Chemotherapie-Arm überlegen. Die MRD-Ansprechraten waren im Chemoimmuntherapie-Arm höher als im AV-Arm. <u>Mortalität</u> Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren 97 der 867 randomisierten Pat. verstorben, davon 56 an COVID-19. Die Todesfallrate war am niedrigsten im AV-Arm, auch die Rate von Todesfällen an COVID-19 lag im AV-Arm niedriger als in den beiden anderen Studienarmen. Wir gehen heute davon aus, dass viele Pat. mit CLL eine normale Lebenserwartung hat. Das ist sowohl durch die Effektivität der Erstlinientherapie, die Effektivität von Folgetherapien als auch durch konkurrierende Todesursache beim betagten Patientenkollektiv bedingt.	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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entsprechend ist die Gesamtüberlebenszeit nur sehr eingeschränkt für die Arzneimittelbewertung geeignet. Daten zur Folgetherapie liegen nicht im Dossier nicht vor. Diese sind relevant für die Gesamtbewertung der Mortalität. <u>Nebenwirkungen</u> Kritisch bei indirekten Vergleichen ist neben der Wirksamkeit auch die Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Insbesondere der BTK-Inhibitor Ibrutinib ist mit limitierenden, kardialen Nebenwirkungen belastet. Daten auch indirekter Vergleiche von Acalabrutinib + Venetoclax mit anderen BTK-Inhibitoren + Venetoclax in der Erstlinientherapie der CLL liegen nicht vor. Acalabrutinib / Venetoclax ist eine hoch wirksame Option in der Primärtherapie von Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL. Die Hinzunahme von Obinutuzumab steigert die Wirksamkeit, aber auch die Toxizität.	

Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2024. [Chronische Lymphatische Leukämie \(CLL\) — Onkopedia](#)
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2024. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. <http://www.gekid.de>
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398)
6. Brown, Seymour, Jurczak, et al., Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med, 2025. 392(8): p. 748-762. [DOI:10.1056/NEJMoa2409804](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409804)
7. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)
8. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Acalabrutinib(D-1208 + D-1228)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. November 2025
von 10:00 Uhr bis 10:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr Dr. Fiore

Frau von Salisch

Herr Dr. Heisser

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Eichhorst

Herr Prof. Dr. Wendtner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Wittwer

Herr Dr. Thaa

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH**:

Frau Dr. Hülsmans

Frau Bauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Rechsteiner

Frau Dr. Bienert

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vors.): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserem heutigen Anhörungstag! Ich hoffe, Sie hatten trotz herbstlichem Wetter ein schönes Wochenende und konnten sich etwas über den Jahrestag der Grenzöffnung freuen, wie ich das jedenfalls immer wieder noch tue. Aber das ist nicht unser Thema. Unser Thema ist heute die Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich im Rahmen einer Bündelung auf den Wirkstoff Acalabrutinib, hier im Rahmen eines neuen Anwendungsgebietes und in Kombination mit Venetoclax, mit oder ohne Obinutuzumab – in diesen beiden Varianten. Der Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung des IQWiG vom 24. September 2025. Stellungnahmen hierzu sind eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich der Firma AbbVie Deutschland GmbH, der Firma Lilly Deutschland GmbH und der Firma BeOne Medicines Germany GmbH.

Wie Sie wissen, führen wir über unsere heutige Anhörung ein Wortprotokoll. Dazu stelle ich jetzt die Anwesenheit der Teilnehmer fest und bitte Sie, jeweils zu bestätigen, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr Dr. Fiore, Frau von Salisch und Herr Dr. Heisser, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Eichhorst – sie ist noch nicht da –, Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Wörmann, für AbbVie Deutschland Herr Dr. Wittwer und Herr Dr. Thaa, für BeOne Medicines Germany Frau Dr. Hülsmans und Frau Bauer sowie für Lilly Deutschland Frau Dr. Rechsteiner und Frau Dr. Bienert. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wir haben heute drei Anhörungen zu demselben Wirkstoff – wir machen das in dieser dreigeteilten Form, weil die Teilnehmer teilweise unterschiedlich sind – und beginnen jetzt mit dem bereits ausgeführten Anwendungsgebiet. Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Ihnen bekannte Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme ich gerne.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Niemann, und schönen guten Morgen an alle Anwesenden! Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich gerne noch einmal das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist. Das sind Herr Dr. Fiore und Frau von Salisch aus unserem Bereich Medizin. Herr Dr. Heisser ist ein externer Berater und unterstützt uns in diesen Verfahren – hier muss ich den Plural anwenden –, und ich selber leite den Bereich Marktzugang und Erstattung bei AstraZeneca.

Wie bereits von Herrn Niemann erwähnt, haben wir heute insgesamt vier Nutzenbewertungen in drei Indikationen zu Acalabrutinib zu besprechen. In dieser Anhörung werden wir uns zunächst mit Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit und ohne Obinutuzumab als Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie beschäftigen. Ich möchte gerne als Nächstes kurz zum Wirkstoff selbst und dem neuen

Anwendungsgebiet ausführen. Danach komme ich kurz auf die Studie und die Nutzenbewertung zu sprechen.

Bei Acalabrutinib handelt es sich um einen in der Versorgung der Patientinnen und Patienten mit CLL etablierten Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation, der bereits seit 2020 als Dauertherapie allein oder in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen ist. Die CLL ist die häufigste Leukämieform. Es erkranken im Wesentlichen ältere Patientinnen und Patienten. Das Durchschnittsalter liegt hier bei 70 Jahren. Die Erkrankung ist indolent. Das heißt, sie ist langsam fortschreitend mit einer deutlich besseren Überlebensprognose als bei akuten Leukämieformen. Nichtsdestotrotz ist es eine maligne Tumorerkrankung mit typischer B-Symptomatik. Unbehandelt führt die CLL zum Tod.

In der Erstlinienbehandlung der CLL ist Acalabrutinib neben den weiteren BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib bereits Therapiestandard. Diese Wirkstoffe werden als Monotherapie oder auch in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt. Darüber hinaus kommen außerdem Venetoclax-basierte Kombinationstherapien zum Einsatz, zum Beispiel Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. Alle diese genannten gezielten Therapieoptionen haben den früheren Therapiestandard, die Chemoimmuntherapien, vollständig abgelöst und wurden deshalb seitens des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren bestimmt.

Diese vorhandenen Therapieoptionen unterscheiden sich vor allem durch ihre kontinuierliche bzw. zeitlich begrenzte Anwendung. Kontinuierliche Therapien werden über mehrere Jahre eingesetzt. In den Zulassungsstudien von Acalabrutinib und Ibrutinib sehen wir eine mediane Behandlungsdauer von über sechs Jahren. Das fordert von den Patientinnen und Patienten eine hohe Therapieadhärenz. Außerdem können die dauerhafte Exposition und die gegebenenfalls damit verbundene Toxizität den Alltag der Patientinnen und Patienten einschränken. In der modernen CLL-Behandlung haben deshalb zeitlich begrenzte Therapien an Relevanz gewonnen. Der große Vorteil hier besteht in den therapie- und nebenwirkungsfreien Intervallen. Außerdem verringern die zeitlich begrenzten Therapien das Risiko für Resistenzmutationen. Es gibt jedoch weiterhin Bedarf an neuen zeitlich begrenzten Therapieoptionen mit günstigem Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil.

Dieser Bedarf wird nun durch die zeitlich begrenzten Acalabrutinib-Kombinationstherapien mit Venetoclax mit und ohne Obinutuzumab im neuen Anwendungsgebiet adressiert. Acalabrutinib hat ein gutes Sicherheitsprofil, einschließlich eines nur geringen Risikos für Kardiotoxizität. Die Acalabrutinib-Kombinationstherapien zeigen zudem eine gute Wirksamkeit bei Patienten und Patientinnen mit CLL mit unterschiedlichen genetischen Risikomerkmale.

Ich komme nun zur zulassungsbegründenden Studie: Zulassungsbegründend für das zeitlich begrenzte Therapieregime aus Acalabrutinib und Venetoclax mit und ohne Obinutuzumab war die Studie AMPLIFY. In dieser Phase-III-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL ohne Vortherapie eingeschlossen. Die zeitlich begrenzten Acalabrutinib-Kombinationstherapien wurden gegenüber einer Chemoimmuntherapie nach Wahl der Prüferinnen und Prüfer verglichen. Diese Chemoimmuntherapien entsprachen zu Studienbeginn im Jahr 2019, aber auch noch vor Kurzem, dem Versorgungsstandard in Deutschland. Wie ich eingangs ausgeführt habe, ist das inzwischen überholt. Die Chemoimmuntherapie ist in der Erstlinie vollständig abgelöst. Das spiegelt sich, wie gesagt, in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wider. Dadurch ist die Studie AMPLIFY formal nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz vorliegt. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich, sodass wir auch hier keinen Zusatznutzen beanspruchen.

Wichtig ist jedoch, hervorzuheben, dass es basierend auf den Ergebnissen der Studie AMPLIFY möglich ist, Aussagen zum medizinischen Nutzen zu treffen. In den Daten sehen wir einen

starken Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber der Kontrolle. Für die Zweifachkombination aus Acalabrutinib und Venetoclax liegt außerdem ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber dem Studienkomparator vor. Für die Dreifachkombination mit Obinutuzumab wurden ausgeprägte Vorteile bei der Risikogruppe der Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Status gezeigt. Die Daten zu Nebenwirkungen lassen auf ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil schließen. Diese medizinische Relevanz spiegelt sich in der kürzlich aktualisierten DGHO-Leitlinie wider. Hier wurden die zeitlich begrenzten Acalabrutinib-Kombinationstherapien bereits wenige Monate nach Zulassung in die Empfehlungen aufgenommen. – An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir für anschließende Fragen zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Specht. Ich beginne mit zwei Fragen an die Kliniker. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme führen Sie aus, dass die Hinzunahme von Obinutuzumab zur Kombination Acalabrutinib mit Venetoclax die Wirksamkeit steigert, was aber mit einer erhöhten Toxizität einhergeht. Für welche Patientengruppe sehen Sie den Einsatz der Dreifachkombination am ehesten als geeignet an? Zweitens: Wie schätzen Sie den Stellenwert der neuen Kombination von Acalabrutinib mit Venetoclax als weitere Therapieoption zur Erstlinienbehandlung der CLL ein? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne kurz mit der Einführung, um es einzuordnen, auch dessen, was wir in der Stellungnahme hatten, ohne es zu wiederholen, weil nicht erwünscht. – Nein, alles gut. – Der Standard bei chronisch lymphatischer Leukämie war früher FCR, das ist Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab oder Bendamustin-Rituximab, unterschiedliche Indikationen dazu. Wir wissen, dass gerade in der Versorgung die Kombination Bendamustin-Rituximab in Deutschland sehr populär war, weil Bendamustin ursprünglich aus dem Bestand der DDR kam. Es gab eine große Sympathie für diese Substanz, bevor sie nach der Vereinigung weltweit verbreitet wurde. Insofern passt es noch ein wenig in den gestrigen Tag hinein. Das heißt, das wurde durchgeführt, das war unser Standard, so hatten wir es gehabt.

Das hat sich jetzt mit letztlich zwei ganz durchgreifend neuen Substanzen geändert. Das eine ist, indem wir die Bruton-Tyrosinkinase, also BTK-Inhibitoren, eingesetzt haben. Der zuerst zugelassene war Ibrutinib. Der nächste, der sich mit einem anderen Wirkmechanismus als hochwirksam erwiesen hat, war Venetoclax. Gleichzeitig gab es die Option, dass möglicherweise die Wirksamkeit des kombinierten Antikörpers Rituximab durch die Verwendung von Obinutuzumab noch gesteigert werden könnte. Dazu gibt es verschiedene vergleichende Studien. Insofern ist die AMPLIFY-Studie genau das, was wir erwarten würden, nämlich zum damaligen Zeitpunkt im Vergleich mit einem großen Kollektiv von CLL-Patienten, Standard-Chemotherapie, Standardimmunchemotherapie versus die neue Therapie und obendrein nicht als Langzeittherapie, sondern als zeitlich begrenzte Therapie. Das hat sich im Verlauf der Studienzeit überholt.

Dazu ist kritisch zu sagen, wie es eben von Frau Specht erwähnt wurde, inzwischen ist der Standard in der Erstlinientherapie eine nicht mehr chemotherapiebasierte Therapie, sondern die Verwendung der gezielten Therapien, weil wir wissen, dass damit die Wirksamkeit sehr deutlich gesteigert wird.

Wir haben uns in dieser Nutzenbewertung, auch in unserer Stellungnahme, etwas anders verhalten, als wir das in den letzten Jahren bei der CLL gemacht haben. Wir reden über zwei verschiedene Dinge. Das eine ist das Verfahren, das Sie jetzt mit der Nutzenbewertung machen: Sie vergleichen den aktuellen Therapiestandard in Deutschland mit der neuen Substanz, mit der neuen Kombination, und dafür gibt es keine Daten, also muss herauskommen: Zusatznutzen nicht belegt. Das ist so, das ist das übliche Vorgehen, das unterstützen wir auch.

Wir haben aber seit September dieses Jahres zusätzlich die Möglichkeit, den klinischen Benefit zu erfassen. Wir haben in unseren Stellungnahmen für die soliden Tumoren in den letzten

Jahren, konkret seit 2017, in Kooperation mit der ESMO, Kollegen Nathan Cherny in Jerusalem, der das entwickelt hat, Ihnen immer auch den klinischen Benefit dazugeschrieben. Diese Skala von der ESMO ist eine validierte Skala zur Erfassung des klinischen Benefits anhand sehr gut publizierter Parameter. Das Defizit, das wir bisher hatten, war, dass wir das nur für solide Tumoren hatten und nicht für hämatologische Neoplasien. Das ist in den letzten Jahren aufgearbeitet worden. Die Publikation dazu ist 2023 erschienen, und im September haben ESMO und EHA, also die europäischen Fachgesellschaften, knapp 100 Evaluationen von neuen Arzneimitteln mit dieser Skala auch für die Hämatologie publiziert, und da ist erfreulicherweise auch Acalabrutinib bei der CLL dabei.

Deshalb sehen Sie in unserer Stellungnahme, dass wir zwei verschiedene Bewertungen haben. Wir haben in unserer Stellungnahme aufgeführt, dass es für diese Kombination in der Dreifachkombination, also Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, eine 3 gibt – das ist die dritthöchste Bewertung – und für AV, die Zweifachkombination, eine etwas höhere Bewertung, eine 4. Der Grund dafür ist das, was Sie eben angesprochen haben, Herr Niemann, dass die Toxizität bei der Dreifachkombination mit Obinutuzumab relevant ist. Das heißt, wir haben für uns im Moment erst einmal die günstige Situation, wir haben eine validierte Skala zur Erfassung des klinischen Nutzens. Die haben wir auch als Basis unserer Empfehlung in „Onkopedia“ genutzt, wie wir es bisher schon auf der Basis von GRADE genommen haben.

Das wollte ich nur als Einführung sagen, weil Sie das in den nächsten Wochen und Monaten glücklicherweise häufiger sehen werden. Wir können auch für die hämatologischen Neoplasien eine validierte Skala in unsere Stellungnahme aufnehmen, die uns sagt, dass es einen klinischen Gewinn für diese Substanz gibt. Das war die lange Einführung, und jetzt kommen die Spezialisten. Das sind Herr Wendtner und Frau Eichhorst, die bitte noch einmal erklären, wann auch die höhere Toxizität geeignet ist, und auf die besondere Situation dieser Studie zu Covid-Zeiten eingehen. Clemens, ich weiß nicht, ob Du es übernehmen darfst. Ich darf das nicht dirigieren.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann, für diese umfassende Einführung. Wenn ich das richtig sehe, ist jetzt Herr Professor Dr. Wendtner an der Reihe. Habe ich das richtig gesehen?

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ja, vielen Dank, Herr Niemann. Herr Wörmann hat den Hintergrund schon entsprechend erörtert. Ich möchte auf Ihre zwei konkreten Fragen antworten, Herr Niemann. Die erste Frage bezog sich auf den Einsatz der Dreierkombination. Dazu kann man sagen, es ist gezeigt worden, dass diese Dreifachkombination, bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, insbesondere bei Patienten mit einem sogenannten unmutierten IGHV-Status zumindest im progressionsfreien Überleben einen Vorteil zeigt. Im Vergleich zu dem Thema Immuntherapie-Standard ist es nicht als primärer Endpunkt gepowert, muss man dazu sagen, ist also eine deskriptive Aussage, auch deskriptiv der Vergleich von AV versus AVO.

Deshalb die Antwort auf Ihre Frage, Herr Niemann: Die Dreierkombination eignet sich insbesondere für jüngere Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status, und ich sage als Kliniker immer dazu, die Patienten sollten ausreichend vakziniert sein, weil wir wissen, dass die Dreierkombinationen zu höheren Infektionen geführt haben, nicht zuletzt auch zu Covid-Todesfällen. So ist es auch in der Leitlinie, der „Onkopedia“-Leitlinie fixiert, dass wir hier noch sozusagen ein Warning haben, dass das Infektionsrisiko für die Dreierkombination erhöht ist. Also: Für jüngere Patienten, unmutierter IGHV-Status, mit guter Vakzinierung ist die Dreierkombination geeignet.

Die zweite Frage, Herr Niemann, bezog sich auf die Zweierkombination. Da kann ich nur das unterschreiben, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Hier ist aus klinischer Sicht ein hoher Mehrwert vorhanden. Es ist eine zeitlich limitierte Therapie über 14 Zyklen, ungefähr 13 Monate, die bezüglich des primären Endpunktes gegenüber Chemoimmuntherapie absolut gepowert war, auch wenn wir alle wissen, dass es ein veralteter Standard ist. Aber es ist der

Trend der Zeit, zeitlich kombinierte Therapien anzubieten. Einzige Ausnahme: Die AMPLIFY-Studie hat Patienten mit Höchststrisiko, nämlich einer TP53-Aberration ausgeschlossen. Diese Zweierkombination ist etwas, was wir im Einzelfall nur für dieses Kollektiv anbieten würden. Ansonsten ist es sowohl für Low-Risk-mutierten IGHV-Status als auch Intermediate-Risk unmutierten IGHV-Status eine geeignete Kombination, nämlich die Zweierkombination einzusetzen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wendtner. Ich weiß nicht, Frau Professor Eichhorst, möchten Sie das noch ergänzen? – Das ist nicht der Fall. Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Für die Nutzenbewertung liegen wie dargestellt keine geeigneten vergleichenden Daten vor. Diesbezüglich bitte ich Sie zu erläutern, inwieweit Sie im Dossier für die Nutzenbewertung, die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft haben. Wer möchte dazu etwas sagen?

Frau von Salisch (AstraZeneca): Wir haben die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Aber natürlich gehen damit immer verschiedene Annahmen einher, und wir konnten im Endeffekt keine Studie identifizieren, wo wir es als belastbar empfunden hätten, die so darzustellen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau von Salisch. Dann eröffne ich jetzt die allgemeine Fragerunde. Wer hat Fragen? – Frau Wilden vom GKV-Spitzenverband.

Frau Wilden: Guten Morgen in die Runde! Vielen Dank schon einmal an Herrn Wörmann und Herrn Wendtner für die Ausführungen aus der klinischen Praxis. Könnten Sie noch einmal konkret darauf eingehen, ob es eine Versorgungslücke gibt, die mit der neuen Zweifach- und Dreifachkombination geschlossen wird?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Wilden. Wer möchte antworten? – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Frau Wilden, für Ihre sehr gute Frage. Welche Lücken in der Versorgung können wir mit AV bzw. AVO schließen? Es ist ein gewisser Analogieschluss aus anderen Studien zu ziehen. Wir wissen, dass Acalabrutinib als sogenannter Zweitgenerations-BTK-Inhibitor generell gesprochen bezüglich kardialer Ereignisse ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat, hier insbesondere Arrhythmien, auch bezüglich hypertensiver Ereignisse. Das sind Ergebnisse aus der sogenannten ELEVATE-RR-Studie. In dieser Studie wurde im Rezidiv Acalabrutinib gegen Ibrutinib verglichen, und Acalabrutinib hat bezüglich dieser zwei Nebenwirkungsendpunkte besser abgeschnitten. Da gibt es aus klinischer Sicht eine gewisse Tendenz, das AV-Schema auch älteren Patienten präferiert anzubieten im Vergleich zu einem IV-Schema, also Ibrutinib-Venetoclax, bei denen wir wissen, dass es bereits Rhythmus-Ereignisse gibt, also Arrhythmien vorbestehen.

Die zweite Gruppe sind Patienten mit sehr schlecht einstellbarem Hypertonus, bei denen wir auch präferenziell Acalabrutinib statt Ibrutinib wählen würden. Wie gesagt, das sind alles Analogieschlüsse aus einer klinischen Perspektive, ohne dass es einen direkten Vergleich von AV versus IV geben würde.

Ihre weitere Frage, Frau Wilden, war, was der Mehrwert dieser Dreierkombination ist. Dazu muss man sagen, es ist die einzige Dreierkombination, bestehend aus einem BCL-2-Inhibitor, sprich: Venetoclax, bestehend aus einem BTK-Inhibitor, sprich: Acalabrutinib und einem sehr starken Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, die zugelassen ist. Wir haben aus der CLL13-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe ähnliche Daten für die Dreierkombination mit Ibrutinib, aber diese Kombination ist nicht zugelassen. Von daher wäre der Mehrwert, konkret auf Ihre Frage antwortend: Für junge Patienten, 55-jähriger CLL-Patient mit einem unmutierten IGHV-Status, der keine Infektanamnese hat, wäre AVO aus heutiger Sicht ein sehr guter, neuer Standard.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wendtner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur die Mini-Ergänzung, damit es im Protokoll steht: Das mediane Alter bei der CLL als Erkrankungsalter bei Diagnose ist 70 Jahre. Wir reden über eine Gruppe von älteren Patienten. Das ist für uns relevant, weil da die kardiale Komorbidität relevant ist – nur damit es eingeordnet werden kann, warum das für uns ein Thema geworden ist. Wer schon länger dabei ist, erinnert sich, dass bei den ersten Anhörungen, die wir hier hatten, Professor Ludwig immer darauf hingewiesen hat, dass speziell die Kardiotoxizität eine Limitierung war, und damals ein wenig gegen Ibrutinib argumentiert hat. Das hat sich inzwischen etwas überholt. Trotzdem: Der Punkt ist klinisch absolut relevant.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage dazu. „Versorgungslücke“ klingt nach etwas eher Kleinem. Wie groß oder klein ist denn diese Lücke speziell jetzt bei der Zweikombination? Oder etwas überspitzt formuliert: Löst diese neue Kombination Ibrutinib-Venetoclax ab?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Holtkamp. – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Frau Holtkamp, Sie haben ins Schwarze getroffen. Die Versorgungslücke ist eine relative Versorgungslücke. Man muss dazu sagen, dass auch Ibrutinib-Venetoclax einen sehr guten Standard darstellt. Ich hatte auf die wenigen Einschränkungen hingewiesen: Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib im Allgemeinen ein wenig günstiger. Aber man wird in Kürze noch einmal im randomisierten Vergleich, dem sogenannten CLL17-Protokoll, sehr vertieft Daten zu I+V sehen. Das wird beim amerikanischen Hämatologen-Kongress vorgestellt. Ich darf jetzt darüber nicht im Detail sprechen, aber so viel steht im Abstract, der öffentlich zugänglich ist, dass auch I+V ein sehr gut tolerables Schema ist. Ich würde es allerdings nicht bei Patienten mit massiven kardialen Vorerkrankungen einsetzen. Das ist die Einschränkung.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön. Ist die Frage beantwortet, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke, wobei ich noch auf den Punkt zu sprechen kommen wollte: Die kardiale Toxizität war zumindest hier im Vergleich mit der Chemoimmuntherapie auch nicht ohne. Wie ordnen Sie das ein; denn einen direkten Vergleich gibt es nicht?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Dazu muss man sagen, von der kardialen Toxizität her ist die Gesamtarrhythmierate vergleichbar zur Chemoimmuntherapie. Allerdings muss man ergänzend sagen, dass gerade die schwergradigen Ereignisse mit Vorhofflimmern lediglich bei 0,3 Prozent lagen. Sie können jetzt darüber streiten, ob 0,8 Prozent im FCR/BR-Arm dann signifikant höher sind. Es mag daran liegen, dass explizit in den Einschlusskriterien der AMPLIFY-Studie Patienten mit schweren kardialen Vorerkrankungen ausgeschlossen wurden. Das heißt, wir sprechen hier im Wesentlichen über Arrhythmie-Ereignisse, die unter Studienbedingungen, also unter der Medikation, aufgetreten sind. Aber selbst hier ist der numerische Vergleich, das ist nicht statistisch testbar, 0,3 Grad 3/4 Nebenwirkungen für AV, AVO, oder AV muss ich korrekterweise sagen, versus 0,8 gegenüber dem Chemoimmuntherapie-Arm. Ventrikuläre Tachyarrhythmien sind in keinem der drei Arme im Sinne von Grad 3/4-Nebenwirkungen aufgetreten.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Professor Wendtner. Gibt es weitere Fragen? Das sieht nicht so aus. Letzter Aufruf. Gibt es noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht das Wichtigste dieser Anhörung zusammenzufassen.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Niemann. Herzlichen Dank an alle Beteiligten für die Diskussion. Ich mache das an der Stelle kurz, weil wir noch einiges vor uns haben. Aus unserer Sicht haben wir bereits wichtige Aspekte diskutiert. Es geht hier um Acalabrutinib als Second-Generation BTKi oder BTK-Inhibitor, der aus unserer Sicht oder wie

bereits erwähnt eine wichtige Therapieoption darstellt und eine Versorgungslücke schließt. Hervorzuheben ist insbesondere die differenzierte Betrachtung zwischen AV und AVO, wonach die AVO insbesondere den Patienten jüngeren Alters mit einem unmutierten IGHV-Status zur Verfügung steht. An dieser Stelle noch einmal herzlichen Dank von uns.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Specht. Damit sind wir am Ende der Anhörung. Wir werden das noch weiter erörtern, aber die Frage des Zusatznutzens, das wurde heute deutlich, ist im Grunde geklärt. Ich danke Ihnen, und vor allem unseren klinischen Experten, Herrn Professor Wendtner und Herrn Professor Wörmann, für die Teilnahme und die entsprechenden Einschätzungen und Erläuterungen. Vielen Dank dafür.

Um 11 Uhr geht es mit der nächsten Anhörung in einer leicht veränderten Zusammensetzung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Vielen Dank, frohes Schaffen und eine gute Woche denjenigen, die sich jetzt verabschieden. Alles Gute. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 10:31 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-062 Acalabrutinib

Stand: Mai 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Acalabrutinib

[zur Behandlung der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Acalabrutinib (Beschluss 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)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab oder mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence®	Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).
Zanubrutinib	Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01EL03
Brukinsa®

Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor

Idelalisib L01EM01 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]
-----------------------------------	---

BCL-2-Inhibitoren

Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
-------------------------------------	---

Anti-CD-20-Antikörper

Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
Rituximab L01FA01 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]

Glucocorticoide

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednisolon H02AB06 Generisch	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)
Prednison H02AB07 Generisch	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vincristinsulfat-
Teva®

- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-062 (Acalabrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	34
Referenzen	37

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
BCL2(i)	B-cell lymphoma-2 (inhibitor)
BM	Bone-marrow
BR	Bendamustine + Rituximab
BTK(i)	Bruton tyrosine kinase (inhibitor)
CIRS	Cumulative illness rating scale
CIT	Chemoimmunotherapy
CLB-Ob	Chlorambucil + Obinutuzumab
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Complete response
FCR	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FR	Fludarabine + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAb	Monoclonal antibodies
MRD	Minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
RR	Relatives Risiko
SLL	small lymphocytic lymphoma
TLS	Tumour lysis syndrome
VenO/VO	Venetoclax + Obinutuzumab

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 12.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 595 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Wen T et al., 2025 [8].

Comparing the efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis

Fragestellung

The chronic lymphocytic leukemia treatment strategies have transitioned from chemotherapy and chemoimmunotherapy to chemotherapy-free regimens. Frequentist network meta-analysis allows for direct and indirect comparisons between different treatments.

Methodik

Population:

- patients with documented CLL/SLL

Intervention/Komparator:

- trials comparing 2 or more firstline treatments

Endpunkte:

- PFS
- overall survival
- objective response rate
- undetectable minimal residual disease rate
- Response assessments conformed to International Workshop on CLL guidelines (1,2).
- Safety adverse events were defined and graded according to the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events and classified using the Medical Dictionary for Regulatory Activities classification system.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were conducted separately on Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; via Wiley), ClinicalTrials.gov (classic version), and World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform on August 2, 2023.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 eligible trials involved 12 818 patients, and 30 treatments were included

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with documented CLL/SLL requiring treatment based on International Workshop on CLL criteria

Qualität der Studien:

- Our assessment indicated low to moderate heterogeneity in more than half of the comparisons (31 of 48) across various outcomes.
- The consistency model fit was similar to the inconsistency model
- Funnel plot analysis and Egger test suggested no evident publication bias across various outcomes.
- After the removal of high-risk trials, the robustness of results was also detected in the comparisons of the remaining treatments.

Studienergebnisse:

Network meta-analysis in the overall participants

- PFS
 - The PFS of acalabrutinib-obinutuzumab in the overall participants was statistically superior to all chemotherapy-free regimens and chemoimmunotherapies, except the minimal residual disease-guided ibrutinib-venetoclax and ibrutinib-venetoclax regimens (acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib: HR = 0.19, 95% CI = 0.12 to 0.32;
 - acalabrutinib-obinutuzumab vs zanubrutinib: HR = 0.23, 95% CI = 0.13 to 0.43;
 - acalabrutinib-obinutuzumab vs obinutuzumab-venetoclax: HR = 0.34, 95% CI = 0.22 to 0.53;
 - acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinibobinutuzumab: HR = 0.56, 95% CI = 0.32 to 0.98).
 - The monotherapy of acalabrutinib also provided PFS benefit compared with zanubrutinib (HR = 0.4, 95% CI = 0.22 to 0.72), ibrutinib (HR = 0.33, 95% CI = 0.2 to 0.53), and obinutuzumab-venetoclax (HR = 0.59, 95% CI = 0.39 to 0.88).
 - Acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib-obinutuzumab involved only 1 node transmission.
 - The PFS of ibrutinib-venetoclax (HR = 0.53, 95% CI ¼ 0.32 to 0.87) and minimal residual disease-guided ibrutinib-venetoclax (HR = 0.43, 95% CI = 0.22 to 0.85) was superior to obinutuzumab-venetoclax.
- OS
 - For overall survival, acalabrutinib-obinutuzumab (HR = 0.44, 95% CI = 0.23 to 0.87) and ibrutinib-venetoclax (HR = 0.35, 95% CI = 0.16 to 0.78) were comparable with fludarabinecytosphamide-rituximab, and minimal residual disease-guided ibrutinib-venetoclax (HR = 0.32, 95% CI = 0.12 to 0.87) was comparable to zanubrutinib, in providing overall survival benefit. The overall
 - survival data of acalabrutinibobinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, and zanubrutinib came from patients with comorbidities, and the overall survival data of minimal residual disease-guided ibrutinib-venetoclax and fludarabine-cyclophosphamide-rituximab came from patients aged younger than 75 years without comorbidities, which may present certain heterogeneity.
 - The undetectable minimal residual disease of ibrutinib monotherapy was lower than acalabrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-obinutuzumab, minimal residual disease-

guided ibrutinib-venetoclax, and obinutuzumab-venetoclax (Supplementary Tables 3-6 and Supplementary Figure 2, available online).

- Adverse events
 - The incidence of grade 3 or higher adverse events for zanubrutinib was statistically lower than that for acalabrutinib, acalabrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, and obinutuzumab-venetoclax
 - The incidence of grade 3 or higher adverse events for acalabrutinib was also lower than that for ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, and obinutuzumab-venetoclax.
 - The obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax regimen was associated with increased occurrences of dose reductions exceeding 20% and treatment discontinuations because of adverse events relative to zanubrutinib.

Network meta-analysis in patients with del(17p) and/or TP53 mutation

- Because of many trials excluding this high-risk participants, only a limited number of patients were included.
- A notable positive finding in our research is that the PFS of ibrutinib-obinutuzumab was superior to obinutuzumab-venetoclax (HR = 0.23, 95% CI = 0.05 to 0.97)

Network meta-analysis in patients with del(11q)

- The obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax demonstrated a statistically PFS advantage over zanubrutinib (HR = 0.2, 95% CI = 0.05 to 0.81).
- Acalabrutinib showed superiority over fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (HR = 0.14, 95% CI = 0.02 to 0.97)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tailored chemotherapy-free regimens can be selected based on age, comorbidities, IGHV status, and cytogenetic abnormalities to optimize treatment outcomes while considering different adverse events spectra.

Nguyen TT et al., 2023 [5].

Efficacy and Safety of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Plus Anti-CD20 Antibody Therapy Compared With Chemoimmunotherapy as Front-line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled

Fragestellung

[...] to compare the efficacy and safety of CIT versus BTKi + anti-CD20 antibody as front-line treatment for CLL patients.

Methodik

Population:

- untreated CLL patients

Intervention:

- BTK inhibitors (e.g., ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) plus anti-CD20 antibodies (e.g., rituximab, obinutuzumab, ublituximab)

Komparator:

- chemoimmunotherapy (CIT)

Endpunkte:

- The primary endpoints of interest were:
 - PFS (time from the randomization date to progressive disease or death from any cause) and OS (date from random assignment until death from any cause)
- The secondary endpoints were
 - PFS among older patients (i.e., age ≥ 65 y old), male sex, Rai staging III/IV, poor genetic features, overall response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), negative minimal residual disease (uMRD) rate, and toxic effects. The ORR includes CR and PR rates.

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed, Embase, Cochrane Library, and MEDLINE electronic databases were searched up to December 2022 for relevant RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB 2)
- Two authors independently evaluated the methodological quality and risk of bias of the eligible trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 eingeschlossene Studien

Methodikeranmerkung: Von den vier im SR dargestellten Studien, sind zwei Studien (N= 585) als relevant anzusehen (gelb markiert)

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials

	ILLUMINATE Moreno C et al 2019¹²	E1912 Shanafelt TD et al 2019¹⁷	ELEVATE-TN Sharman JP et al 2020¹⁹	ALLIANCE Woyach JA et al 2018⁸
Study design	Phase 3, MC, OL	Phase 3, MC, OL	Phase 3, MC, OL	Phase 3, MC, OL
Enrolled period	10/2014-10/2015	03/2014-06/2016	09/2015-02/2017	12/2013-05/2016
ClinicalTrials.gov ID	NCT02264574	NCT02048813	NCT02475681	NCT01886872
Method of analysis	ITT	ITT	ITT	ITT
CLL definition	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria
Response definition	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria
Safety assessment	CTCAE v4.03	CTCAE v4.03	CTCAE v4.03	NR
Randomization	1:1	2:1	1:1	1:1
Masking	No	No	No	No
Randomization stratification	ECOG PS score, presence or absence of cytogenetics (del17p and/or del11q), and geographic region	Age of the patients, ECOG PS score, Rai stage, and the presence or absence of chromosome 11q22.3 deletion	Presence or absence of del (17)(p13.1), ECOG PS score, and geographic region	Risk factors for CLL
Primary outcome	PFS	PFS	PFS	PFS
Secondary outcome	PFS with high risk, ORR, OS, safety, etc	OS, safety, etc	ORR, OS, CR, safety, etc	OS, ORR, CR, safety, etc
Definition PFS	The time from randomization until disease progression or death from any cause	The time from randomization until disease progression or death	The time from randomization until disease progression or death	The time from randomization until disease progression or death from any cause
Intervention arm	Ibrutinib 420 mg/day + Obinutuzumab (1000 mg)	Ibrutinib 420 mg/day + Rituximab (500 mg/m ²)	Acalabrutinib 200 mg/day + Obinutuzumab (1000 mg)	Ibrutinib 420 mg/day + Rituximab (375 mg/m ²)
Control arm	Chlorambucil (0.5 mg/kg on day 1 and day 15) + Obinutuzumab (1000 mg)	FCR (F: 25 mg/m ² ; C: 250 mg/m ² ; Rituximab: 500 mg/m ²)	Chlorambucil (0.5 mg/kg on day 1 and day 15) + Obinutuzumab (1000 mg)	Bendamustine 90 mg/m ² + Rituximab (375 mg/m ²)
Sample size	229	529	356	365
Time of initial response assessment	Every 4 cycles	Every cycle	Week 12	NR

CLL indicates Chronic Lymphocytic Leukemia; CTCAE, the US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FCR, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab; ID, identifier; ITT, intention-to-treat; iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; MC, multicenter; NR, not reported; OL, open-label; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

TABLE 3. Risk of Bias Evaluation of the Included Randomized Trials Using the Cochrane Risk-of-bias (ROB) 2 Tool

Study	Bias arising from the randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in the measurement of the outcome	Bias in the selection of the reported result	The overall risk of bias
Moreno et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Shanafelt TD et al. 2019	+	?	+	+	+	?
Sharman JP et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Woyach JA et al. 2018	+	?	+	+	+	?

Abbreviation: +, Low risk; ?, Some concern; -, High risk.

Studienergebnisse:

• Primary Endpoints

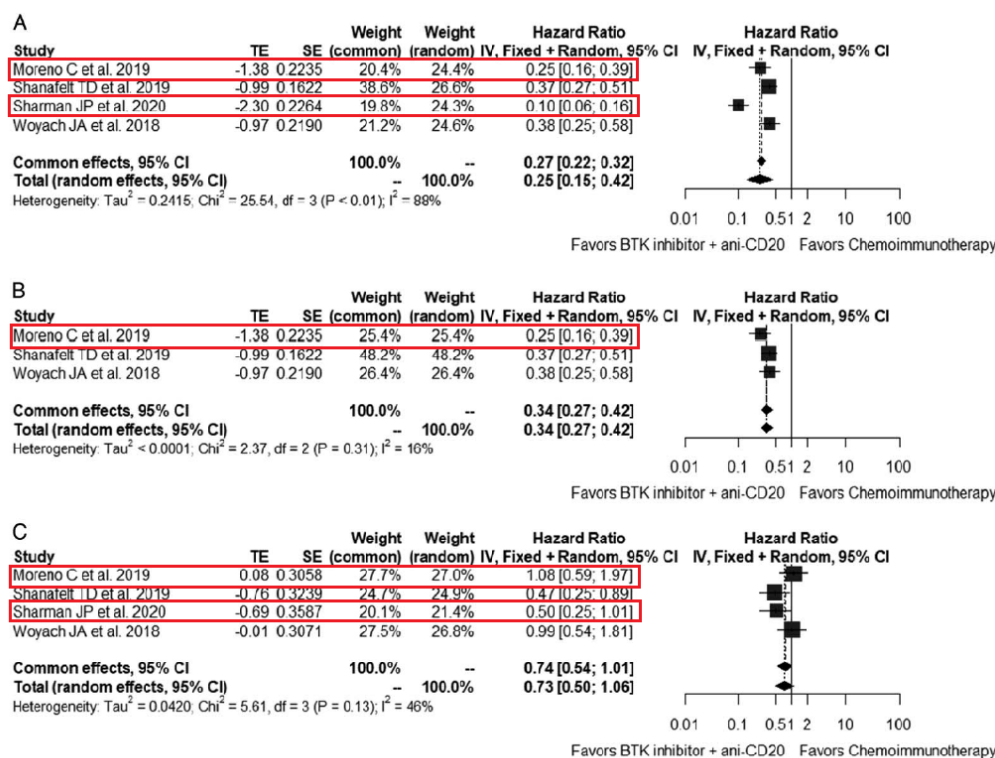


FIGURE 2. Forest plot for progression-free survival (A), sensitivity analysis (B) of progression-free survival, and overall survival (C).

• Secondary Endpoints

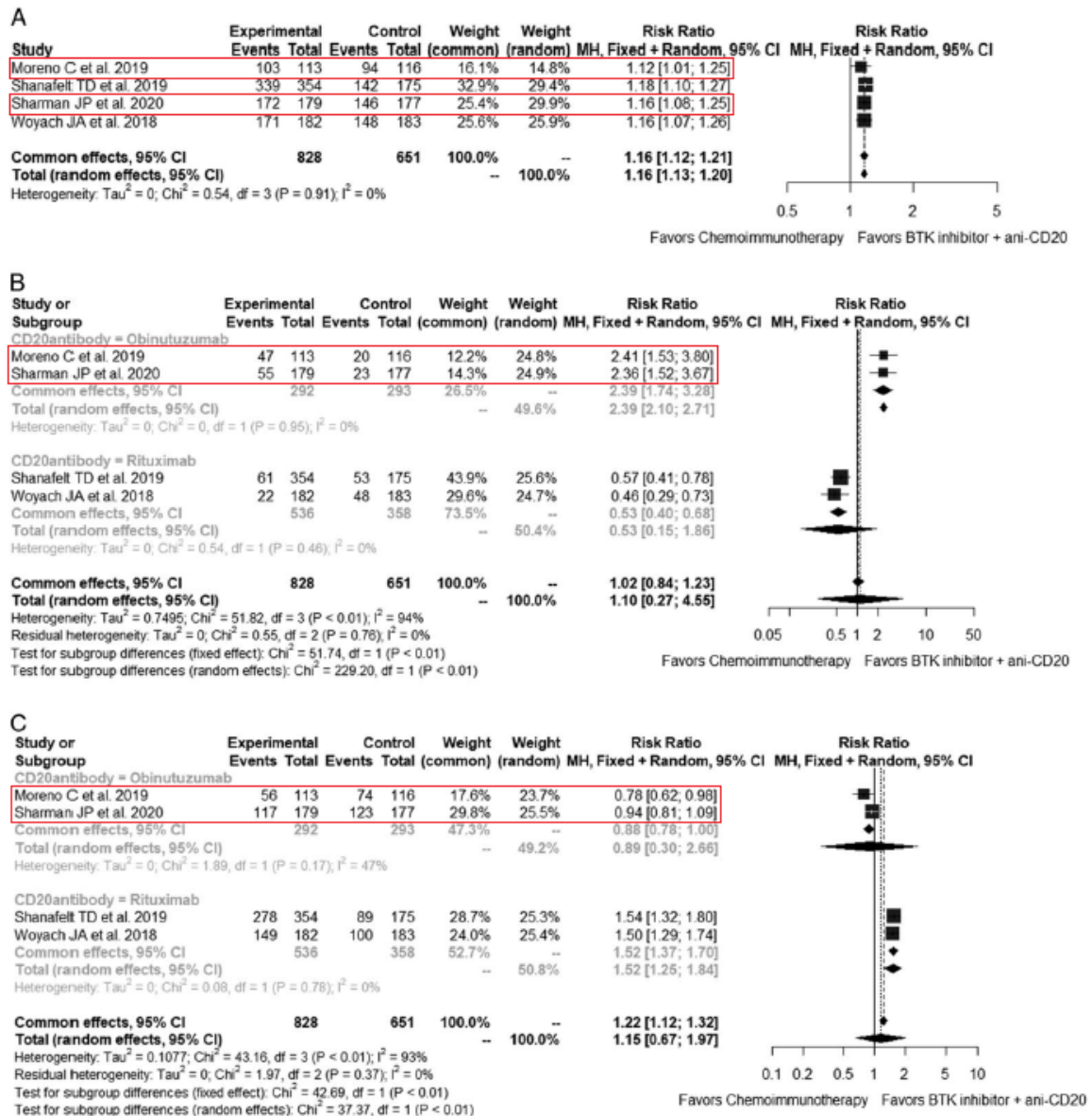


FIGURE 3. The pooled risk ratio for overall response (A), complete response (B), and partial response (C).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Among patients with treatment-naïve CLL, the treatments comprising six cycles of combined targeted therapies followed by BTK inhibitor given continuously demonstrate superior benefits to those with 6 months of CIT, including among patients with high-risk characteristics. In addition, combining a BTK inhibitor with an anti-CD20 antibody was well tolerated, with no new safety profile reported by most patients for up to 4 years. Due to several limitations, such as the inclusion of only four pioneering trials in the pooled analysis, additional trials with next-generation combined targeted therapies are required to determine the optimal treatment method for CLL patients.

Kommentare zum Review

Es liegen zwei weitere SR's von Nguyen TT. bzgl. chronisch- lymphatischer Leukämie vor, welche jeweilig unterschiedliche Wirkstoffkombinationen untersuchen.

- Nguyen TT et al., 2023 [6].
- Nguyen TT et al., 2023 [4].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [2,3].

(Deutsche Krebsgesellschaft,, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient*innen mit einer CLL zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Am 22.03.2023 wurde jeweils mit den Suchbegriffen „CLL“, „chronic lymphocytic leukemia“, „leukemia“, „leukaemia“ und „Lymphom“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in MEDLINE am 14.04.2023 nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt max. 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Änderung. Da die letzten inhaltlichen Änderungen in Dezember 2024 ergänzt wurden, ist diese Version der Leitlinie voraussichtlich bis Dezember 2029 gültig.

LoE/GoR:

- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (www.grade-pro.org):

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige Hinweise:

- Dies ist eine Aktualisierung der ersten Leitlinienversion, die 2018 erstellt wurde.
- Insgesamt enthält die aktualisierte Version der Leitlinie acht Kapitel mit 26 neuen, 46 aktualisierten und 14 unveränderten Empfehlungen. Nachfolgend für das vorliegende AWG):

Kapitel 4 „Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie“

neu:

- 4.3 Wahl der Erstlinientherapie
- 4.4 Wahl des Behandlungsschemas
- 4.5, 4.6 individuelle Komorbiditäten
- 4.7 Patientenpräferenz
- 4.9 Stellenwert der MRD-gesteuerten Therapie

aktualisiert:

- 4.1 Indikationsstellung zur Therapie
- 4.8 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

Empfehlungen

4.1 Indikationsstellung zur Therapie

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C. Im Stadium Binet A und B soll mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie gelten: • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß) • Zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit zunehmender Anämie und/oder Thrombozytopenie • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen • Anstieg der Lymphozytenzahl um über 50 % innerhalb von 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/μl	
	Starker Konsens	

4.1.1.4 B-Symptome

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Sofern allein B-Symptome als Indikation für den Therapiebeginn vorhanden sind, soll eine differenzialdiagnostische Abwägung, insbesondere von Infektionen bzw. gastrointestinalen, endokrinologischen und metabolischen Erkrankungen, erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.2 Wahl der Erstlinientherapie

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit CLL sollen in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[62], [77], [118], [119] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

- Die Therapieziele sollten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine bestmögliche Lebensqualität sein. Diese Ziele sind nicht nur sehr schwer zu messen, sondern in unterschiedlichen Studien auch nicht vergleichbar, daher basieren die Therapieempfehlungen größtenteils auf PFS-Vorteilen. Mehrere BTK-Inhibitoren und der BCL2-Inhibitor Venetoclax haben in randomisierten Studien in verschiedenen Patientenkollektiven ihre Überlegenheit im progressionsfreien und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert [62], [77], [119], [118].
- Der Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde im Rahmen der ELEVATE-TN-Studie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab (Acalabrutinib jeweils als Dauertherapie) in einem älteren und komorbiden Patientenkollektiv als Erstlinienbehandlung untersucht [119]. Gegenüber dem Kontrollarm mit Chlorambucil-Obinutuzumab zeigten beide Acalabrutinib-haltigen Arme einen PFS-Vorteil. Die Hinzunahme von Obinutuzumab zu Acalabrutinib war überdies mit einem PFS-Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Acalabrutinib verbunden. Der Einsatz von Obinutuzumab gemeinsam mit Acalabrutinib sollte individuell in Erwägung gezogen werden; einerseits ist von einem PFS-Vorteil auszugehen, andererseits ist durch Obinutuzumab mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zu rechnen. Die Therapiedauer wird durch die Hinzunahme des Antikörpers nicht verkürzt somit ist der zeitliche Aufwand für die Patient*innen höher. Der andere in Europa zugelassene Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Zanubrutinib konnte ebenfalls bei älteren Patient*innen einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab zeigen [118]. Alle drei hier beschriebenen BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) sind ungeachtet der teils limitierten Datenlage unabhängig von Alter und Fitness der Patient*innen für die Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen.
- Die zeitlich begrenzte Kombination aus Venetoclax (12 Zyklen a 28 Tage) und dem CD20-Antikörper Obinutuzumab (6 Zyklen) wurde auf Grundlage der randomisierten CLL14-Studie der DCLLSG zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen. In der CLL14-Studie zeigte sich in einem Kollektiv älterer und/oder komorbider Patient*innen unabhängig von genetischen Risikofaktoren eine deutliche Überlegenheit von Venetoclax-Obinutuzumab gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil-Obinutuzumab im Hinblick auf die Tiefe der Remissionen und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (medianes PFS 76.2 vs 36.4 Monate) [77]. Bisher zeigte sich zwischen den Armen noch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib kann sowohl in Kombination mit Venetoclax, in Kombination mit einem CD20-Antikörper als auch als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung der CLL angewendet werden. Als Dauertherapie zeigte Ibrutinib einen signifikanten PFS-Vorteil in komorbiden, älteren Patient*innen sowohl gegenüber Chlorambucil als auch gegenüber BR [62], [120]. In der Alliance-Studie (A041202) wurde darüber hinaus die Wirksamkeit von Ibrutinib vs. Ibrutinib-Rituximab verglichen; es zeigte sich kein Vorteil für die Kombination, sodass Ibrutinib als Monotherapie empfohlen wird [120]. Die Kombination aus Ibrutinib und Obinutuzumab zeigte sich in der Phase 3 iLLUMINATE-Studie in älteren, komorbiden Patient*innen gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab ebenfalls überlegen im Hinblick auf PFS [121]. Keine der Studien mit kontinuierlicher Ibrutinib, die bei älteren Patient*innen bisher durchgeführt worden waren, zeigte bisher einen Überlebensvorteil. In jüngeren, fitten Patient*innen war die Kombination aus Ibrutinib (bis zum Krankheitsprogress) und Rituximab (6 Zyklen) sowohl im PFS als auch dem Gesamtüberleben einer Chemoimmuntherapie nach dem FCR-Schema zumindest in einer von zwei Phase III Studien überlegen [122], [123]. Dieser PFS-Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus [124].
- Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde eine Häufung schwerer, teilweise tödlicher kardialer Ereignisse (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) berichtet [125], [126], [127]. Die Zweitgenerations BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib zeigten im direkten, randomisierten Vergleich zu Ibrutinib eine bessere Verträglichkeit und insbesondere auch eine Reduktion kardialer Nebenwirkungen [128], [129]. Bei der Auswahl einer Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor sollten Zanubrutinib und Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib, insbesondere bei älteren oder kardial vorerkrankten Patient*innen bevorzugt empfohlen werden (siehe hierzu Empfehlung Kapitel 4.2.1). Die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib wurde in der GLOW-Studie randomisiert gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab untersucht und zeigte sich in Bezug auf PFS und OS überlegen [130]. Es konnte jedoch auch eine erhöhte behandlungsassoziierte Mortalität (insbesondere aufgrund kardialer Nebenwirkungen) im Ibrutinib-Venetoclax-Arm festgestellt werden.
- Zusammenfassend haben sowohl BCL2- als auch BTK-Inhibitoren in den zugelassenen Anwendungsformen und über Patientengruppen hinweg ihre Überlegenheit in PFS und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert.

4.2.1 Wahl des Behandlungsschemas

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit CLL <i>sollten</i> unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.	
Level of Evidence (GRADE)	[119], [118], [77], [131], [130] ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival (Venetoclax + Obinutuzumab) ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival (Ibrutinib-Venetoclax; BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib) ⊕⊕⊕⊖: Overall survival (Venetoclax-Obinutuzumab; BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib) ⊕⊕⊕⊕: Overall survival (Ibrutinib-Venetoclax) ⊕⊕⊕⊖: Quality of life (BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib) keine Daten: keine Daten: Quality of life (Venetoclax-Obinutuzumab; Ibrutinib-Venetoclax) ⊕⊕⊕⊖: Safety (Venetoclax-Obinutuzumab; Ibrutinib-Venetoclax) ⊕⊕⊕⊖: Safety (BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib)	
	Starker Konsens	

- Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es noch keine randomisierten Vergleiche zeitlich begrenzter Venetoclax-haltiger Kombinationstherapien und Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren; somit kann die Auswahl zwischen Venetoclax-Obinutuzumab, Acalabrutinib (+ Obinutuzumab) und Zanubrutinib nicht auf Basis der zu erwartenden Wirksamkeit getroffen werden. Es sollten insbesondere die Patientenpräferenz bzgl. der Therapiedauer und individuelle Komorbiditäten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (siehe Kapitel 4.2.1.1).
- Venetoclax-Obinutuzumab (12 Zyklen) und Venetoclax-Ibrutinib (15 Zyklen) sind als zeitlich befristete Therapien zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen [131], [130]. In der CLL14-Studie konnte für Venetoclax-Obinutuzumab ein medianes PFS von 76.2 Monaten gezeigt werden, was bedeutet, dass zwischen Beendigung der ca. einjährigen Behandlung und einem Krankheitsprogress im Median über 5 Jahre lagen [77]. Da im Schnitt mindestens ein weiteres Jahr zwischen formalem Krankheitsprogress und Notwendigkeit einer Zweitlinienbehandlung verging, hatten Patient*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, im Median ca. 6-7 Jahre therapiefreie Zeit nach Abschluss der Erstlinientherapie, bevor eine Zweitlinientherapie begonnen wurde [77]. In der CLL13-Studie der DCLLSG konnte inzwischen auch bei jüngeren, nicht/kaum komorbiden Patient*innen ein signifikanter Vorteil im progressionfreien Überleben für Venetoclax-Obinutuzumab und der Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit FCR (Patient*innen bis 65 Jahre) bzw. BR (Patient*innen über 65 Jahre) gezeigt werden [131]. Die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab ist somit sowohl für ältere und/oder komorbide Patient*innen als auch jüngere Patient*innen ohne relevante Komorbidität eine wirksame Erstlinientherapie (siehe hierzu das Unterkapitel Kapitel 4.2.1.1).
- Für die Kombination Ibrutinib-Venetoclax gibt es noch keine vergleichbaren Langzeitdaten, nach 3,5 Jahren zeigte sich in der GLOW-Studie jedoch eine PFS-Rate von 75%, die vergleichbar mit dem 4-Jahres-PFS für Venetoclax-Obinutuzumab (CLL14) ist

[130]. In der CAPTIVATE Studie lag das PFS mit der Kombination Ibrutinib-Venecloclax nach 24 Monaten bei 98% [132]. Aus retrospektiven Studien gibt es Hinweise, dass Patient*innen nach dieser therapiefreien Zeit regelmäßig erneut auf eine zeitlich begrenzte Venetocloclax-basierte Behandlung ansprechen [133], [134], [92].

- In der Langzeitnachbeobachtung der RESONATE-2-Studie waren 7 Jahre nach Therapiebeginn mit Ibrutinib immer noch über die Hälfte der Patient*innen ohne Krankheitsprogress (7-Jahres-PFS 59%) [62]. In der ELEVATE-TN-Studie konnte für Acalabrutinib-Monotherapie ein 4-Jahres PFS von ca. 78% erreicht werden, in der SEQUOIA-Studie zeigte Zanubrutinib ein 2-Jahres-PFS von 86% [118], [76].

Alter und Fitness

- Sowohl die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetocloclax-Obinutuzumab als auch Dauertherapien mit Zanubrutinib, Acalabrutinib und Ibrutinib wurden in Phase-III-Studien auch bzw. insbesondere von älteren Patient*innen mit Komorbiditäten gut vertragen, wenn sich auch unter Ibrutinib gerade bei älteren Patient*innen mehr Nebenwirkungen zeigen. Aufgrund robuster Evidenz sind diese Behandlungsoptionen in dieser Patientengruppe gut einsetzbar. Für hochbetagte (über 80-jährige) oder geriatrische Patient*innen mit Gebrechlichkeitsmerkmalen besteht weiterhin eine Evidenzlücke [123]. Weil solche Patient*innen in den Phase-III-Studien kaum eingeschlossen wurden, sind Benefits und Risiken der genannten Therapie in dieser Patientengruppe gegenwärtig schlecht bezifferbar.

IGHV- und TP53-Status

- In der CLL14-Studie waren für Patient*innen, die mit Venetocloclax-Obinutuzumab behandelt wurden, sowohl ein unmutierter IGHV-Status als auch das Vorliegen einer TP53-Mutation/Deletion mit einem kürzeren PFS assoziiert [77], [94]. Dennoch hatten beide Patientengruppen lange Remissionen und dank der limitierten Therapiedauer eine lange Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT): für Patient*innen mit unmutiertem IGHV betrug diese im Median 85,4 Monate, bei Patient*innen mit TP53-Mutation/-Deletion immerhin 57,3 Monate [77]. Nach Abschluss der ca. einjährigen Behandlung hatten diese Patient*innen mit sog. Hochrisiko-Genetik im Schnitt eine Therapiepause von etwas über 6 bzw. etwas unter 4 Jahren, bevor eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden musste.
- Unter kontinuierlicher BTK-Inhibitor-Therapie scheint der IGHV- und TP53-Status keinen vergleichbar großen Einfluss zu haben. Bisher zeigten nur wenige Studien einen Einfluss des IGHV-Mutationsstatus auf die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren, wohingegen die Mehrzahl der Studien keinen Unterschied sah [135], [122], [120], [119], [124], [76], [62]. TP53-Aberrationen scheinen auch im Kontext von BTK-Inhibitoren weiterhin mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert zu sein [136]. Einige Studien zeigten jedoch keine signifikant schlechtere Wirksamkeit bei Patient*innen mit TP53-Mutation/-Deletion. Zusammengefasst weisen Patient*innen mit unmutiertem IGHV- und/oder TP53-Mutation/Deletion unter Venetocloclax-Obinutuzumab also ein signifikant kürzeres PFS auf als Patient*innen mit mutiertem IGHV- und/oder TP53-Wildtyp, wohingegen diese Faktoren für die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine geringere Rolle zu spielen scheinen.
- Dennoch muss auch bei Patient*innen mit Hochrisiko-CLL (IGHV unmutiert und/oder TP53-Aberration) individuell entschieden werden, ob eine ggf. etwas längere erste Remission mit BTK-Inhibitor-Dauertherapie oder eine mögliche mehrjährige Therapiepause nach zeitlich begrenzter Therapie mit Venetocloclax-Obinutuzumab vorzuziehen ist.

- Letztlich sind also unabhängig von genetischem Risiko, Fitness und Alter vor allem die Patientenpräferenz bezüglich der Therapieform und -dauer sowie die individuellen Komorbiditäten entscheidend für die Therapieauswahl.

4.2.1.1 Individuelle Komorbiditäten

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[119], [118], [129] ⊕⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊕: Quality of life ⊕⊕⊕⊕: Safety	
	Starker Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome sollten bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[129], [119], [118] ⊕⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊕: Quality of life ⊕⊕⊕⊕: Safety	
	Starker Konsens	

- Sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch die Dauerbehandlung mit BTK-Inhibitoren haben in großen randomisierten Studien ihre grundsätzlich gute Verträglichkeit – auch in älteren, komorbiden Patientenkollektiven – unter Beweis gestellt [60], [118], [119], [131]. Es gibt jedoch entscheidende Unterschiede zwischen den zu erwartenden Nebenwirkungen bei BCL2-Inhibitoren und BTK-4.2.1.2 Patientenpräferenz Inhibitoren. Der BCL2-Inhibitor Venetoclax sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms bei Patient*innen mit Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und Vorliegen eines erhöhten Risikos für Tumorlysesyndrome (d.h. einer hohen CLL-Last) wenn möglich nicht angewendet werden. Unter Einhaltung der vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen und bei niedriger CLL-Last ist eine Venetoclax-haltige Therapie jedoch auch für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich.
- Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde im Rahmen von Phase-III-Studien, sowie von retrospektiven Analysen eine Häufung von kardialen Ereignissen berichtet,

die zum geringeren Teil schwer waren und teils tödlich verlaufen sind (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) [120], [121], [62], [125], [127]. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib haben in großen Phase-III-Studien, in denen sie randomisiert gegen Ibrutinib verglichen wurden, jeweils ein besseres Toxizitätsprofil bei gleichzeitig vergleichbarer (Acalabrutinib) bzw. besserer Wirksamkeit (Zanubrutinib) gezeigt [128], [129], auch wenn hierunter ähnliche Nebenwirkungen wie oben genannt auftraten [126]. In der ACE-CL-006-Studie traten sämtliche BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse unter Acalabrutinib seltener auf als unter Ibrutinib (Vorhofflimmern 9% vs. 15,6%, Hypertonie 8,6% vs 22,8%, Blutungen 38% vs 51,3) [129]; Zanubrutinib zeigte ebenfalls eine bessere Verträglichkeit als Ibrutinib, allerdings nicht bzgl. aller BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse, sondern vornehmlich bzgl. kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern 2,5% vs. 10,1%,) [128]. Diese Studien wurden zwar nicht im Erstlinien- sondern im Rezidiv-Kontext durchgeführt, den- noch sollten insbesondere älteren und kardial vorerkrankten Patient*innen, die eine kontinuierliche BTK-Inhibitor-Therapie beginnen, auf Grundlage dieser beiden Studien Zanubrutinib oder Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bevorzugt empfohlen werden. Bei jungen Patient*innen ohne Begleiterkrankungen kann auch eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden [122]

- Es gibt jedoch Hinweise aus einer retrospektiven Studie, dass es auch unter Acalabrutinib zu einer Häufung von ventrikulären Tachykardien kommen könnte [126]. Kardiale Nebenwirkungen unter BTK-Inhibitoren scheinen insbesondere bei Patient*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. Risikoprofilen aufzutreten [137]. Daher ist es wichtig, vor Beginn einer Behandlung mit einem BTK-Inhibitor durch eine gezielte Anamnese (inkl. medizinische Vorgeschichte, Familienanamnese, Komedikation) und Basisuntersuchung (inkl. Blutdruck, EKG) das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen [125]. Bei Patient*innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sollte zudem eine Echokardiographie erfolgen.
- Patient*innen, die ventrikuläre Arrhythmien in der medizinischen Vorgeschichte (oder eine familiäre Häufung plötzlicher Herztode) aufweisen, eine schwer zu kontrollierende arterielle Hypertonie haben oder an einer schweren Herzinsuffizienz (LVEF<30%) leiden, sollten nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden [125]. Da es unter BTK-Inhibitoren vermehrt zu Blutungen kommt, sollte auch bei Patient*innen mit einer stark Blutungs-begünstigenden Medikation (doppelte Plättchenhemmung, therapeutische Antikoagulation) oder einer bestehenden starken Blutungsneigung eine Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab bevorzugt werden.
- Für detaillierte Empfehlungen bzgl. kardiologischer Diagnostik und BTK-Inhibitor-Therapie bei kardial Vorerkrankten verweisen wir hier gerne auf die Stellungnahme eines internationalen Expertengremiums [125] sowie auf die aktuelle ESC-Leitlinie KardioOnkologie [138].
- Auf Grundlage der randomisierten Phase-III-GLOW-Studie, sowie der Phase-II-CAPTIVATE-Studie wurde für die Erstlinienbehandlung der CLL auch die zeitlich begrenzte, rein orale Kombinationsbehandlung von Ibrutinib und Venetoclax zugelassen [130]. Da sich in dieser Studie unter Ibrutinib-Venetoclax neben einer deutlich besseren Wirksamkeit gegenüber Chlorambucil-Obinutuzumab auch eine Steigerung der behandlungsassoziierten Mortalität (v.a. aufgrund kardialer Ereignisse) zeigte, stellt Ibrutinib-Venetoclax nicht die Erstlinientherapie der Wahl bei älteren Patient*innen dar. Dennoch kann die Therapie insbesondere für Patient*innen die beste Wahl darstellen, die jünger und kardial/renal nicht vorerkrankt sind und eine zeitlich begrenzte, rein orale Therapie bevorzugen. Hierbei bietet es sich an, nicht nur das tatsächliche Alter, sondern auch das biologische Alter zu beachten (siehe hierzu Kapitel 4.2.1).

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Patient*innen, die eine zeitlich limitierte Therapie präferieren, sollten bevorzugt mit Venetoclax-Obinutuzumab oder Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinientherapie behandelt werden (Zur Wahl der zeitlich limitierten Therapie bitte auch Empfehlung 4.4, 4.5 und 4.6 beachten).	
	Starker Konsens	

4.2.2 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab sollte nur noch in Ausnahmefällen und dann ausschließlich bei fitten Patient*innen ≤ 65 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IGHV mutiert, keine TP53-Mutation/Deletion und kein komplexer Karyotyp) eingesetzt werden, die dies nach ausführlicher Aufklärung insbesondere in Bezug auf Sekundärneoplasien explizit wünschen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ keine Daten	[141] ⊕⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free Survival ⊕⊕⊕⊖: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

- BCL2- und BTK-Inhibitor-basierte Therapien haben sich in der CLL gegenüber Chemoimmuntherapien überlegen gezeigt. Einen Sonderfall stellen Patient*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutationen/-Deletionen dar; diese bleiben nach einer Chemoimmuntherapie mit FCR zum Teil für viele (im Median 14,6) Jahre ohne Krankheitsprogress, sodass durchaus von einer funktionellen Heilung gesprochen werden kann [141], [142]. Derartige Langzeitremissionen sind bei Chemoimmuntherapie mit BR oder CLB-O nicht berichtet. Da diese Patient*innen auch unter BTK-Inhibitoren und Venetoclax-Obinutuzumab exzellente Remissionen erreichen und es nach FCR gehäuft zu hämatologischen Zweitkrebserkrankungen kommen kann, empfehlen wir jedoch auch in diesem Patientenkollektiv primär die Behandlung mit einem BCL2- oder BTK-Inhibitor [143], [144], [145]. In Ausnahmefällen und nach umfassender Aufklärung kann jedoch bei Patient*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutation/- Deletion auch weiterhin eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden.

4.3 Stellenwert MRD-gesteuerter Therapie

4.9	Konsensbasiertes Statement	neu 2024
EK	Zur Steuerung der Therapie anhand von minimaler Resterkrankung (MRD) liegt keine ausreichende Evidenz vor.	
	Konsens	

- Nach Einsatz von Chemo- und Chemoimmuntherapien sowie Venetoclax-Obinutuzumab ist das Erreichen einer sehr guten Remission ohne Nachweis einer minimalen residuellen Resterkrankung (MRD) und damit einer MRD-Negativität mit einer ausgezeichneten Prognose bezüglich der Remissionsdauer assoziiert [94]. Zur MRD-Messung werden durchflusszytometrische und molekulargenetische Verfahren eingesetzt.
- MRD-Negativität durchflusszytometrisch gemessen liegt vor, wenn in 10000 Zellen keine CLL-Zelle nachgewiesen werden kann.
- Verschiedene noch experimentelle Therapiekonzepte versuchen, durch eine MRD-getriggerte Therapiebeendigung (d.h. die Behandlung wird beendet, wenn keine MRD mehr detektiert werden kann) die Therapiedauer an die Bedürfnisse und CLL-Biologie der einzelnen Patient*innen anzupassen [149], [150], [151], [152], [153], [154], [103], [105], [104]. In zahlreichen Phase-II-Studien konnten so hohe MRD-Negativitätsraten und langanhaltende Remissionen, auch in Patient*innen mit Hochrisiko-Genetik, erreicht werden [155], [153], [103]. Im Rahmen der randomisierten Phase-III-CLL13-Studie der DCLLSG wurde unter anderem die Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib untersucht, wobei Ibrutinib im Falle eines MRD-Nachweises zum Therapieende noch für weitere ca. 2 Jahre verabreicht werden konnte [131]. Ob dieses MRD-gesteuerte Konzept Vorteile gegenüber einer fixen Therapiedauer hat, steht zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht fest. Im Kontext von BTK-Inhibitor-Dauertherapien spielen MRD-gesteuerte Konzepte aktuell keine Rolle, da unter dieser Therapieform nur selten eine MRD-Negativität erreicht werden kann [124].

Referenzen

62. Barr P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6(11):3440-3450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/>.
77. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2023;14(1):2147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072421/>
118. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/>
119. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/>
120. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, Zhao W, Booth A, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501481/>
121. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/>

122. Shanafelt T, Wang X, Kay N, Hanson C, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432- 443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365801/>
123. Eichhorst, B., et al. (2022). Efficacy of Acalabrutinib in Very Old or Frail Patients With Treatment-naïve or Relapsed/Refractory CLL (CLL-Frail). *Blood*, 140(Supplement 1), 94–96; URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883749>
124. Shanafelt T, Wang X, Hanson C, Paietta E, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood.* 2022;140(2):112-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/>
125. Awan F, Addison D, Alfrah F, Baratta S, Campos R, Cugliari M, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv.* 2022;6(18):5516-5525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790105/>
126. Bhat S, Gambriel J, Azali L, Chen S, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood.* 2022;140(20):2142-2145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917449/>
127. Lampson B, Yu L, Glynn R, Barrientos J, Jacobsen E, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood.* 2017;129(18):2581-2584. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/>
128. Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Ka\u017amierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;388(4):319-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/>
129. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-3452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/>
130. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. 2022; URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>
131. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Ffcstenu M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163621/>
141. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>

Walewska R et al.,2022 [7].

British Society for Haematology

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Zielsetzung/Fragestellung

Here we discuss:

- (1) considerations prior to treatment;
- (2) front-line treatment recommendations;
- (3) management of relapsed or refractory disease;
- (4) management of intolerance to Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi);
- (5) guidance for vaccinations and prophylaxis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit werden im Leitlinienreport dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- externes Begutachtungsverfahren und formale Konsensusprozesse werden im Leitlinienreport dargelegt

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline/Pubmed [...] from the date of publication of the previous CLL guideline in 2018 to July 2021
- Search terms included; CLL treatment, randomised, clinical trial, FCR, TP53 disruption, Bruton tyrosine kinase inhibitor, BCL2 inhibitor, rituximab, obinutuzumab, vaccination, Covid19

LoE/GoR

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as "recommend", "offer" and "should" are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as "suggest" and "consider" are appropriate.

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	• Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias *Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels
Increase grade if	• Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

Empfehlungen

FRONT-LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Recommendations (NICE-approved)

- Venetoclax–obinutuzumab (VenO) or acalabrutinib are recommended options as initial therapy in patients unsuitable for CIT irrespective of TP53 status (GRADE IB).
- Bendamustine or chlorambucil-base CIT are no longer recommended (GRADE IB).

- NICE-approved treatment options for fit patients with TP53 disruption include acalabrutinib, ibrutinib, or venetoclax monotherapy for those with a contra-indication to a B-cell receptor inhibitor (GRADE IB).
- For fit patients with intact TP53, VenO may be obtained via CDF.
- For fit patients with intact TP53 and with mutated IGHV, chemoimmunotherapy with FCR remains an acceptable initial therapy (bendamustine–rituximab [BR] or CO are no longer recommended) (GRADE IB).

Recommendations (not NICE-approved)

- Acalabrutinib–obinutuzumab is a front-line treatment option (GRADE IB) for all patients with or without TP53 disruption (GRADE IB).
- Ibrutinib monotherapy is a front-line treatment option for all patients with or without TP53 disruption (GRADE IB).
- There is currently no role for BTKi/BCL2i combinations for treatment of standard-risk CLL in the front-line setting outside of clinical trials

Hintergrundinformationen:

Since the last BSH CLL guidelines were published in 2018, targeted pathway inhibitors have challenged the role of chemoimmunotherapy (CIT) and represent a paradigm shift in front-line treatment. Criteria for initiating treatment remain as defined by the iwCLL.

Front-line treatment of less fit (or unsuitable for CIT) patients with CLL and intact TP53

Ibrutinib

Ibrutinib was the first-in-class BTKi to be licensed in CLL. The phase 3 RESONATE-2 study compared indefinite ibrutinib with ≤ 12 cycles of chlorambucil in untreated patients over 65 years old without del17p13.1.¹⁰ After seven years of follow-up, the ibrutinib arm displayed superior survival: PFS 61% vs 9%, and overall survival (OS) at five years of 83% vs 68% (78% of ibrutinib-treated patients were estimated to be alive at 6.5 years). Ibrutinib was well tolerated in this older population with 47% of patients remaining on treatment at this timepoint. Continued ibrutinib also improved depth of response with complete remission/complete remission with incomplete count recovery (CR/CRi) increasing from 11% at 18 months to 34% after a median follow-up of seven years.^{11,12} The ALLIANCE A041707 study demonstrated an improved two-year PFS for ibrutinib with or without rituximab, compared to bendamustine–rituximab (87% vs 88% vs 74%, hazard ratio [HR] 0.38; 95% confidence interval [CI] 0.25–0.59).¹³ Notably, there was no additional benefit in adding rituximab to ibrutinib. Most common/clinically relevant adverse events (AEs) are included in Table 1.

Referenzen

10. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.

11. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study *Leukemia*. 2020;34(3):787–98.

12. Ghia P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al., eds.. Ibrutinib treatment in the first-line setting for patients with chronic lymphocytic leukemia: up to 7 years of follow-up in the resonate-2 study. *European Hematology Association Congress; 2021; Virtual: EHA; 2021*.

13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.

Acalabrutinib

In the ELEVATE-TN study, acalabrutinib, the second-generation BTKi, in combination with obinutuzumab or as monotherapy improved the four-year PFS compared to chlorambucil–obinutuzumab (87% vs 78% vs 25%). An ad hoc analysis showed the addition of obinutuzumab to acalabrutinib improved PFS, but at the expense of an increased rate of $\geq$ grade 3 infection (23.6% vs 16.2%, compared with 8.3% with chlorambucil–obinutuzumab), neutropenia rate (30.9% vs 11.2% vs 41.4%), and infusion-related reactions (2.8% vs 0 vs 5.9%)¹⁴ (see Table 1 for more information on AEs).

Referenz

14. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Kamdar MK, et al. Acalabrutinib $\pm$ obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):7509.

Venetoclax–obinutuzumab

The DCLL14 study, which compared venetoclax in combination with obinutuzumab (VenO) to CO, showed improved four-year PFS (74% vs 35%).¹⁵ The improved PFS of CO, compared to that in the CLL11 study,⁶ is possibly explained by longer chlorambucil treatment (12 vs 6 cycles). VenO has some potential advantages over BTKi combinations, offering a fixed-duration treatment of one year, and high rates of minimal residual disease (MRD)-negative ($<10^{-4}$) response (75.5% MRD-negative in peripheral blood and 56.9% in bone marrow). Additionally, there was a significantly lower incidence of subsequent clonal evolution than in the CO arm. Specific mutations associated with venetoclax resistance were not detected, such as mutations in BCL2, BIM, BAX, BCL-XL and MCL1). Grade ≥ 3 neutropenia occurred in 52.8% of VenO-treated patients, but precautions (use of adequate prophylaxis, initial debulking with obinutuzumab, and the well-established weekly venetoclax ramp-up dosing schedule) resulted in significant reduction of tumour lysis syndrome (TLS).

Referenzen

6. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172–4.

16. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432–43.

TABLE 1 Key front-line phase 3 trials of BTK & BCL2 inhibitors in CLL

Study name/ reference	Treatment arms	Median age/ population type	N	Follow-up	ORR/ CR (%)	Median PFS (months)	HR (95% CI)	Median OS (months)	HR (95% CI)	uMRD%	AE of interest
RESONATE-2	Ibrutinib	73	136	78 m	92/30	NR 15 m	0.167	NR (78% 6.5 years)	0.450 (0.266–	–	Ibrutinib:
	Chlorambucil	72	133		37		(0.117–0.238)	NR (68% 5 years)	0.761)	–	Hypertension (26%) AF (16%) Major haemorrhage (11%)
Alliance 2018	Ibrutinib	71	182	24 m	93	NR (87% 2 years)	0.38 (0.250–0.59)	NR (90% 2 years)	–	1	≥G3 neutropenia-I (15%), IR (21%), BR (40%)
	Ibrutinib-Rituximab	71	183		94			NR (94% 2 years)	–	4	
	Bendamustine- Rituximab	70	183		81	NR (88% 2 years)	IR vs BR 1.00 (0.62–1.62)	NR (95% 2 years)	–	8	AF-I (9%), IR (6%), BR (3%)
						NR (74% 2 years)	I vs IR				Hypertension >G3-I (29%), IR (34%), BR (15%)
ILLUMINATE	Ibrutinib- obinutuzumab	70	113	40 m	88	NR (76% 36 m)	0.251 (0.160–0.395)	NR (86% 40 m)	–	35	Neutropenia ≥G3 8%, AF ≥G3 1.4%
	Chlorambucil- obinutuzumab	72	116		73	22 m		NR (85% 30 m)	–	25	
ELEVATE-TN	Acalabrutinib	70	179	48 m	86	NR (78% 4 years)	–	NR (88% 4 years)	–	–	AF-A (4%), AO (3%), CO (1%)
	Acalabrutinib- obinutuzumab	70	179		94		–	NR (93% 4 years)	–	–	
	Chlorambucil- obinutuzumab	71	177		79	NR (87% 4 years)	–	NR (88% 4 years)	–	–	Hypertension ≥G3 A (2%), AO (3%), CO (3%)
						27.8 m					Bleeding >G3 A & AO (2%)
CLL14	Venetoclax- obinutuzumab	72	216	52.4 m	85	NR (74% 4 years)	0.33 (0.25–0.45)	NR (85.3% 4 years)	0.85 (0.54–1.35)	76	Neutropenia ≥G3 VO (52.8%), CO (48.1%)
	Chlorambucil- obinutuzumab	72	216		71	36.4 m		NR (83.1% 4 years)		35	
ECOG-ACRIN E1912	Ibrutinib-rituximab	56.7	354	36 m	96	NR (89% 3 years)	0.35 (0.22–0.56)	NR (99% 3 years)	0.17 (0.05–	8	Neutropenia ≥G3 IR (25.6%), FCR (44.9%)
	FCR	56.7	175		81	NR (73% 3 years)		NR (92% 3 years)	0.54)	59	AF-IR (7.4%), FCR (3.2%)

Abbreviations: AE, adverse event; BTK, Bruton tyrosine kinase; BCL2, B-cell lymphoma-2; CI, confidence interval; CLL, chronic leucocytic leukemia; CR, complete response; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; HR, hazard ratio; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; uMRD, undetectable minimal residual disease. [Correction added on 13 April 2022, after first online publication: The data in the fifth and seventh columns of Table 1 were corrected in this version.]

Front-line treatment of fit patients with chronic lymphocytic leukaemia and intact TP53

Chemoimmunotherapy

FCR was previously the standard of care for front-line treatment of fit patients with CLL and intact TP53. The phase 3 ECOG-ACRIN 1912 trial randomised patients to receive either ibrutinib and rituximab (IR) for six cycles, followed by ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity, or six cycles of FCR.¹⁶ The IR cohort had a superior survival compared to FCR (three-year PFS 89.4% vs 72.9%, HR 0.35; 95% CI 0.22–0.56, with three-year OS 98.8% vs 91.5% HR 0.17; 95% CI 0.05–0.54). A subgroup analysis of patients with unmutated IGHV showed a PFS of 90.7% vs 62.5% at three years in favour of IR; whereas among those with mutated IGHV, PFS was comparable (87.7% vs 88.0%). The overall incidence of grade ≥3 AEs was similar; however, grade ≥3 infections were less common (10.5% vs 20.3%) in the IR group. Among patients with mutated IGHV who receive front-line FCR and obtain a MRD-negative remission, extremely durable responses can be achieved leading to ‘functional cure’ in about 50% of patients with mutated IGHV,¹⁷ while the very long-term durability of responses to targeted inhibitors is as yet unknown. FCR therefore remains a viable option for fit, younger patients with mutated IGHV and intact TP53. However, this indication for FCR may change once longer-term follow-up data exist for the targeted inhibitors.

Referenzen

- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432–43.
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–15.

BTKi and BCL2i

Currently, front-line BTKi with ibrutinib or acalabrutinib does not have NICE approval for use in fit, younger patients without TP53 disruption, although the E1912 study showed an OS advantage of ibrutinib compared to FCR in this patient group. Prospective data from a phase 1b study of 32 patients indicates that VenO may be equally effective in fit patients.¹⁸ NICE TA633 permits use, via the Cancer Drugs Fund (CDF) in England and Northern Ireland, and through a different funding stream in Wales, of up-front VenO for fit patients lacking TP53 disruption, while more data are collected in this group.

Referenz

18. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(26):2765–75.

Patients with TP53 disruption

- BTKi and BCL2i:
 - NICE-approved front-line treatment options for all patients with CLL and TP53 disruption include VenO, ibrutinib, acalabrutinib and venetoclax monotherapy where BTKi is contra-indicated (Figure 1).
- Treatment with doublet or triplet therapy:
 - A growing body of evidence suggests that BTKi and BCL2i with or without anti-CD20 antibodies are highly effective front-line combination treatment. The phase 2 CAPTIVATE1 trial of venetoclax combined with ibrutinib (VI) in previously untreated CLL, included patients who were fit, under 65 years, but had at least one of: del(17p), TP53 mutation, del(11q) or unmutated IGHV. After 12 cycles of combined treatment, 88% of patients had CR/CRi, and 61% were MRD-negative in bone marrow, leading to FDA approval. The most common grade 3/4 AE across cohorts was neutropenia.²⁰ In the less fit populations (over 65 years old or younger patients with a cumulative illness rating scale (CIRS) score of >6 or creatinine clearance <70 ml/min) efficacy and safety of fixed-duration VI is being evaluated in a phase 3 trial, GLOW. Improved PFS with VI (76% at 27.7 months) compared with CO (29%) (HR for progression or death 0.216; 95% CI 0.131–0.357) was consistent across predefined subgroups, including patients with unmutated IGHV. High-risk patients with known TP53 disruption were excluded. Undetectable bone-marrow (BM) MRD rates by next-generation sequencing (NGS) were significantly higher for VI at three months after the end of treatment compared with CO (51.9% vs 17.1% respectively, $p = 0.0259$). The most common grade 3/4 AE in both treatment groups was neutropenia (VI 34.9% vs CO 49.5%), infections (17% vs 11.4%), and diarrhoea (10.4% vs 1%); 22.6% participants discontinued VI.²¹ The relatively high incidence of early treatment-related mortality in VI patients compared with the control arm and VI patients in the CAPTIVATE trial suggests this combination should be used with caution in older/more comorbid patients and should be limited to fit patients with high-risk CLL.

Referenzen

20. Allan JN, Wierda WG, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Primary analysis of the fixed-duration cohort from the Phase 2 Captivate study of first line ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. European Haematology Association (EHA) Annual Meeting 2021; 2021 June 9-17; Virtual.

21. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-duration Ibrutinib and Venetoclax (I+V) versus chlorambucil plus obinutuzumab (CLB+O) for first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Primary analysis of the Phase 3 GLOW Study. European Haematology Association (EHA) Annual Meeting 2021; 2021 June 9-17; Virtual.

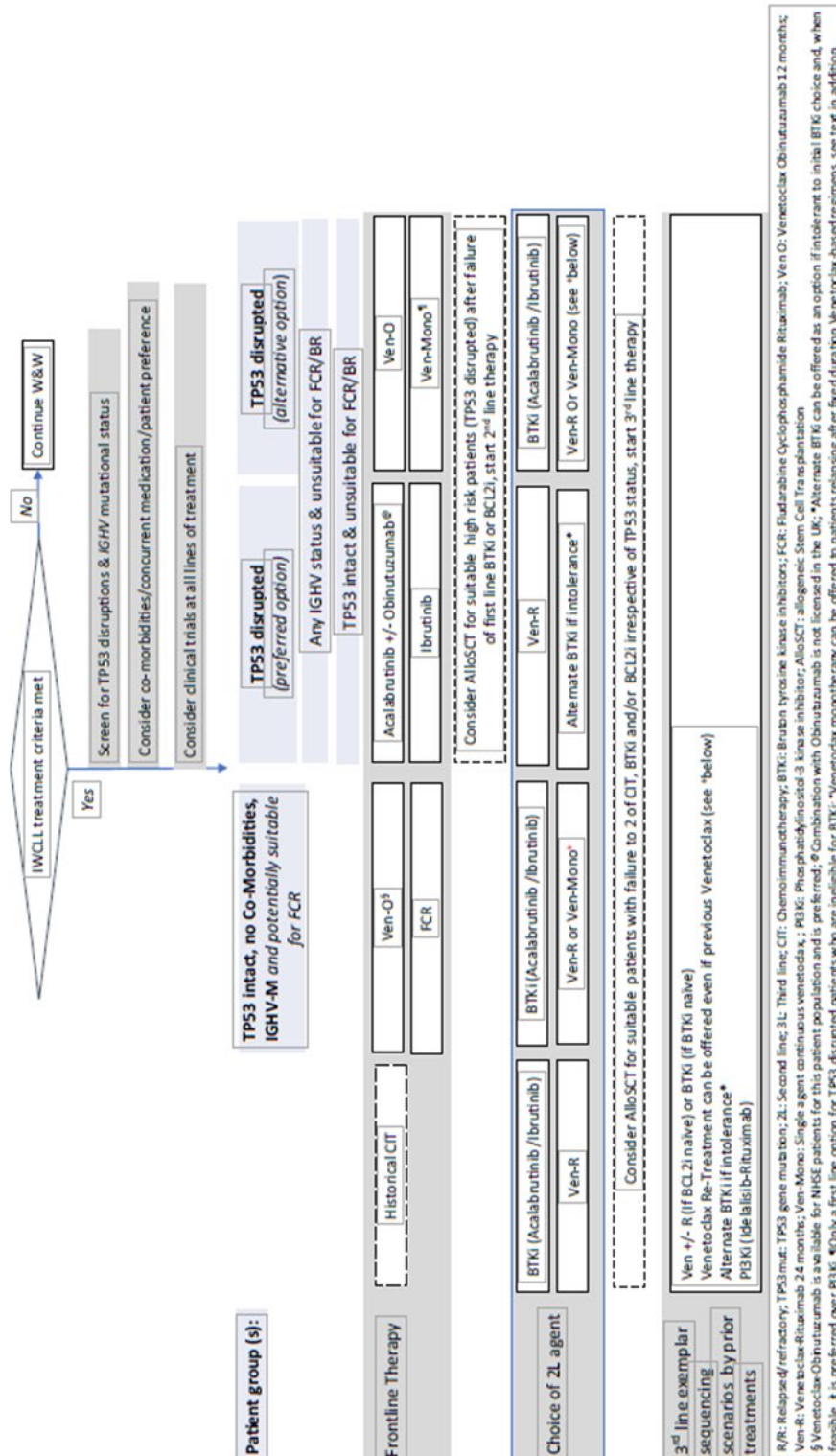


Abbildung 1 Behandlungsalgorithmus-CLL

Owen C et al., 2023 [1].

Alberta Health Services

Chronic lymphocytic leukemia

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?
- What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?
- What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenbeteiligung ersichtlich;
- Interessenkonflikte und zum Teil finanzielle Abhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche (*siehe methodische Hinweise*), Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

LoE

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	• small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	• prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	• retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	• studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

GoR

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

- No formal literature search was conducted for the 2023 update, the update was based on a consensus meeting held in 2023.

Empfehlungen

First-Line Treatment Options

- The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
- Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, targeted therapy with a preference for indefinite Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors are the preferred treatment choice for these patients.
- Patients with unmutated IgHV have inferior outcomes compared to patients with mutated IgHV when treated with chemo-immunotherapy (CIT), making targeted therapy the preferred firstline treatment for these patients. Shorter remissions are still noted for unmutated IGHV patients with time-limited targeted therapy; however, given the lack of head-to-head comparison of indefinite BTKi over venetoclax-obinutuzumab (VO) in this population, we favour finite therapy with VO for reasons of cost. Patients in whom VO therapy cannot be safely administered (ex. those who reside a long distance from a regional or tertiary cancer centre where TLS monitoring can be performed) could consider BTKi inhibitor therapy.
- Patients with mutated IgHV can experience lengthy remissions with many different therapies. In fit (ie. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ≤ 6) patients with mutated IgHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) may lead to very durable (possibly indefinite) remissions and is, thus, recommended. VO is the preferred regimen for patients who are not appropriate or refuse FCR. Other chemo-immunotherapy regimens have demonstrated efficacy in older or less fit patients including bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob) and remain as options for patients with good risk CLL who are not appropriate for VO.

Hintergrundinformation (*Methodikernmerkung: ergänzend zu den extrahierten LL-Hintergrundinformationen von R. Walewska et al.*)

Fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR)

The phase III GCLLSG CLL8 trial compared the primary endpoint of PFS after treatment with FCR or FC in younger fit CLL patients.²² Study participants included 817 patients selected

for minimal co-morbidity (CIRS <6). Median PFS was reported as 32.8 months in the FC arm and 51.8 months in the FCR arm (HR 0.56; $p < 0.0001$). Statistically significant differences were observed in OS rates between the two treatment arms (87.2% in the FCR arm versus 82.5% in the FC arm at 37.7 months, $p = 0.012$). This was the first Phase III study in CLL to demonstrate an OS advantage. Grade 3 and 4 hematological toxicity, neutropenia, and leukocytopenia rates were higher in the FCR versus FC arm (55.7% versus 39.6%, 33.7% versus 21%, and 24.0% versus 12.0%, respectively; $p < 0.0001$).²² Based on the results from the CLL-8 trial, FCR became the standard of care chemo-immunotherapy for firstline treatment of young, fit CLL patients. Long term follow-up studies of FCR suggest that the good risk subgroup of patients with mutated IgHV and no TP53 aberrations may potentially be cured with this approach or at least experience very prolonged PFS.²³

Referenzen:

22. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-1174.

23. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-309.

Chlorambucil-obinutuzumab

The GCLLSG CLL11 defined chlorambucil + Obinutuzumab (CLB-O) as the previous preferred CIT for older and unfit patients.³² CLB-O conferred an overall survival benefit over CLB monotherapy (HR 0.41, $p=0.002$) and CLB-rituximab. CLB-O remains an effective therapy for elderly and/or very unfit patients who refuse VO but otherwise, has limited use in Alberta today.

Referenz:

32. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-1110.

Bendamustine-rituximab

The phase III GCLLSG CLL10 trial compared BR to FCR in young, fit CLL patients. While BR was more tolerable, particularly in older patients, the non-inferiority hypothesis was not rejected such that FCR is the preferred regimen for a young, fit patient who is considered for CIT. All patients who are not appropriate for FCR would be recommended to receive VO with limited use for BR predicted in Alberta today.

Summary of frontline treatment approach in CLL:

Given the improved PFS of targeted therapies over CIT in CLL, the only subgroup of patients who are recommended to consider CIT are the young, favourable risk group who may experience cure or very prolonged remission with FCR. VO is favoured over CIT in all other patients with favourable risk CLL. Indefinite BTKi therapy has not been compared against finite duration VO; however, patients with high risk disease (del(17p) and TP53 mutation and/or unmutated IgHV) obtain relatively greater benefit from BTKi over CIT and VO. Because of the predicted exponential increase in cost of indefinite BTKi therapy, we favour VO in all CLL patients without TP53 aberrations who are not appropriate for FCR.

BTKi for Patients with del(17p) and/or TP53 mutation:

Patients with TP53 aberrations were included in several of the novel therapy vs CIT studies (Alliance, iLLUMINATE, ELEVATE-TN and CLL14). Outcomes in patients with TP53

aberrations were inferior to those with intact TP53 in the CLL14 study patients who received VO while outcomes are not notably different in TP53 aberrant vs intact for the BTKi studies, making indefinite BTKi the preferred treatment for patients with del(17p) and/or TP53 mutation.³⁴

Referenz:

34. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Tandon M, Panchal A, Fink A, et al. VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC... by Dr. Othman Al-Sawaf. 2021:S146

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 10.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh ^"Leukemia, B-Cell"]
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
3	(cli OR sli OR bcli):ti,ab,kw
4	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
5	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
6	(b NEXT lymph*):ti,ab,kw
7	(#4 AND #5) OR #6
8	(leu*emia*):ti,ab,kw
9	#7 AND #8
10	((("b-cell" AND malignan* AND (disrupt* OR "low-grade")) OR ("b-cell" NEXT malignan*))):ti,ab,kw
11	((small OR "well-differentiated") AND lymphoma* AND (cell OR lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid)):ti,ab,kw
12	((richter* OR paraimmunoblasti*) AND (syndrom* OR transformation*)):ti,ab,kw
13	((large NEXT cell*) OR largecell*) AND transformation*):ti,ab,kw
14	#1 OR #2 OR #3 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#14 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present, in Cochrane Reviews
17	#15 NOT #16

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 10.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Leukemia, B-Cell [mh:noexp]
2	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
3	cll[tiab] OR sl[tiab] OR bc[tiab]
4	chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]
5	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
6	(#4 AND #5) OR b-lymph*[tiab]
7	(leuk*emia*[tiab] OR leuc*emia*[tiab])
8	#6 AND #7
9	(b-cell[tiab] AND malignan*[tiab] AND (disrupt*[tiab] OR low-grade[tiab])) OR b-cell malignan*[tiab]
10	(small[tiab] OR well-differentiated[tiab]) AND lymphoma*[tiab] AND (cell[tiab] OR lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab])
11	(richter*[tiab] OR paraimmunoblasti*[tiab]) AND (syndrom*[tiab] OR transformation*[tiab])
12	(large-cell*[tiab] OR largecell*[tiab]) AND transformation*[tiab]
13	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
17	(#13) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab]:~3) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR

#	Suchschritt
	overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	(#17) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
20	(#19) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
21	(#20) NOT (#16)
22	(#21) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
23	#21 NOT #22

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 11). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version 2/LL CLL Leitlinienreport 2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Leitlinienreport_2.0.pdf).
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version 2/LL CLL Langversion 2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf).
 4. **Nguyen TT, Nhu NT, Tran VK, Nguyen TTH, Lin CF.** Efficacy and safety of bruton tyrosine kinase inhibitor monotherapy compared with combination therapy for chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(7):1996.
 5. **Nguyen TT, Nhu NT, Tran VK, Viet-Nhi NK, Ho XD, Jhan MK, et al.** Efficacy and safety of add-on anti-CD20 monoclonal antibody to Bruton tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):9775.
 6. **Nguyen TT, Thanh Nhu N, Tran VK, Van Cau N, Lin CF.** Efficacy and safety of bruton tyrosine kinase inhibitor plus anti-cd20 antibody therapy compared with chemoimmunotherapy as front-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunother* 2023;46(8):299-309.
 7. **Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2022;197(5):544-557.
 8. **Wen T, Sun G, Jiang W, Steiner K, Bridge S, Liu P.** Comparing the efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2025;117(2):322-334.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46.<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-062

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	3. April 2025

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Die CLL ist die häufigste lymphatische, meist leukämisch verlaufende hämatologische Systemerkrankung mit einer Inzidenz von etwa 4,9 pro 100.000 Einwohner und pro Jahr; das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 70 Jahren (1). Sie wird in drei Stadien eingeteilt (Binet A, B oder C), wobei die Kriterien für die Stadien durch Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Zahl betroffener Lymphknotenregionen definiert wird (2). Die Indikation zum Beginn einer Erstlinientherapie ist prinzipiell immer im am weitesten fortgeschrittenem Stadium Binet C gegeben, in den früheren Stadien dann, wenn zusätzliche Kriterien bestehen: • Auftreten oder Verschlechterung einer Anämie oder Thrombozytopenie • massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie • massive, progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie • Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als sechs Monaten oder 50 % Anstieg in zwei Monaten (Basiswert mindestens 30 Lymphozyten/µl) • Autoimmunzytopenie, die auf eine Standardtherapie refraktär ist • konstitutionelle Symptome (B-Symptomatik) oder schwerwiegende Fatigue (3) Bei der Entscheidung für eine Erstlinientherapie werden therapielimitierende Komorbiditäten, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) und molekulare sowie zytogenetische Befunde herangezogen. Dabei wird unterschieden, ob eine TP53-Mutation bzw. eine Deletion (17p13) vorliegt oder nicht und ob zytogenetisch ein komplexer Karyotyp nachzuweisen ist, der durch drei oder mehr Aberrationen definiert wird. Weiterhin muss der IGHV-Mutationsstatus bestimmt werden.

Bei Patienten mit schwerer Komorbidität, die als gebrechlich eingeschätzt werden, wird entweder auf eine spezifische Therapie verzichtet (Best Supportive Care) oder es wird eine Monotherapie mit Chlorambucil zur besseren Symptomkontrolle durchgeführt (3).

Bei den anderen Patienten wird zunächst eingeteilt, ob ein günstiges genetisches Risikoprofil, definiert als die Abwesenheit einer TP53-Mutation bzw. einer Deletion (17p13) und die Abwesenheit eines komplexen Karyotyps, vorliegt oder nicht. Bei günstigem genetischen Risikoprofil wird anschließend unterschieden, ob der IGHV-Status mutiert oder unmutiert ist.

Prinzipiell stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung. Zum einen kann eine Kombinationsbehandlung aus Obinutuzumab und Venetoclax gegeben werden, zum anderen eine Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax, oder es wird Ibrutinib, Acalabrutinib (jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab) oder Zanubrutinib als Monotherapie verabreicht.

Die verfügbaren Chemotherapie-haltigen Schemata Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR), Bendamustin + Rituximab (BR) und Obinutuzumab + Chlorambucil (OC) sind gegenüber den neueren Chemotherapie-freien Therapieformen in den Hintergrund getreten.

Zu betonen ist, dass zwischen den einzelnen Therapieoptionen kein direkter prospektiver randomisierter Vergleich existiert. Somit können Effektivität und Verträglichkeit nur orientierend durch Vergleichen verschiedener Studien abgeschätzt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Günstiges genetisches Risikoprofil

Bei Patienten mit günstigem Risikoprofil (IGHV-Status mutiert, keine TP53-Mutationen oder Deletion (17p13), kein komplexer Karyotyp) wird bei höherem Alter oder insbesondere signifikanter kardialer Komorbidität eine Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab empfohlen, da diese Behandlung zeitlich auf etwa ein Jahr befristet ist (4, 5), wohingegen die Bruton-Tyrosin-Kinase(BTK)-Inhibitoren (BTKI) Ibrutinib (6), Acalabrutinib (7) und Zanubrutinib (8) eine Dauertherapie darstellen, die so lange gegeben wird, bis ein Wirkungsverlust oder nicht tolerable Toxizitäten auftreten.

Eine alternative, komplett orale, zeitlich befristete und Chemotherapie-freie Therapieoption besteht in der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax (8), wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils insbesondere von Ibrutinib diese Kombination vorwiegend bei jüngeren Patienten ohne oder mit nur geringen kardiologischen Begleiterkrankungen mit mutiertem IGHV-Status empfohlen wird.

Bei biologischen oder logistischen Problemen hinsichtlich der Venetoclax-Eindosierungsphase oder bei einem Wunsch nach einer rein oralen Therapie oder bei Kontraindikationen, insbesondere einer stark eingeschränkten Nierenfunktion, kann der Einsatz von Acalabrutinib oder Zanubrutinib diskutiert werden.

Kommt aufgrund der Komorbiditäten und/oder des Patientenwunsches der Einsatz eines BTKI nicht in Betracht, kann die Gabe von Chlorambucil + Obinutuzumab, Bendamustin + Rituximab oder von FCR mit dem Patienten diskutiert werden; dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Therapien im Vergleich zu den Chemotherapie-freien Behandlungen ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben aufweisen (3).

Intermediäres genetisches Risikoprofil (IGHV-Status unmutiert, keine Veränderungen im TP53-Gen, kein komplexer Karyotyp)

Die Argumente für oder gegen eine der verfügbaren primären Behandlungen unterscheiden sich nicht zur Gruppe mit günstigem genetischen Risikoprofil. Primär werden Acalabrutinib +/- Obinutuzumab, Zanubrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib + Venetoclax als gleichwertig empfohlen. Die Entscheidung ist individuell abhängig von der Patientinpräferenz, den logistischen Möglichkeiten und der kardialen und renalen Komorbidität sowie den Interaktionen mit vom Patienten aus anderen Gründen eingenommenen Medikamenten zu treffen.

Genetisches Hochrisiko (del(17p13), TP53-Mutationen, komplex aberranter Karyotyp)

Hier kommt präferenziell der kontinuierliche Einsatz eines Zweitlinien-BTKI, gegebenenfalls bei Abwesenheit kardialer Kontraindikationen auch Ibrutinib, in Betracht. Die zeitlich befristeten Therapien (Venetoclax + Obinutuzumab, Ibrutinib + Venetoclax) sind ebenfalls möglich und zugelassen, zeigen jedoch im Vergleich zu Patienten ohne TP53-Mutationen ein schlechteres progressionsfreies Überleben (3).

Referenzliste:

1. National Cancer Institute, SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program . Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). [2.4.2025]. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48(1):198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V.
3. Wendtner C-M, Othman A-S, Binder M, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M et al. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Onkopedia-Leitlinie; September 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>.
4. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. JCO 2021; 39(36):4049–60. doi: 10.1200/JCO.21.01181.
5. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, Tresckow J von, Zhang C, Gregor M et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2024; 25(6):744–59. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00196-7.
6. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv 2022; 6(11):3440–50. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
7. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2022; 36(4):1171–5. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x.
8. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23(8):1031–43. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.