

Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is composed of 18 colored segments. The first 14 segments are light blue, the 15th is dark blue, the 16th is medium blue, the 17th is light blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the 15th segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-85

Version: 1.0

Stand: 24.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2089

DOI: 10.60584/A25-85

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2025

Interne Projektnummer

A25-85

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-85>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-85>.

Schlagwörter

Acalabrutinib, Venetoclax, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords

Acalabrutinib, Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Dorothee Ehlert
- Lisa Junge
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Anne-Kathrin Petri

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie indiziert.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist dabei die Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib (in Kombination mit Venetoclax) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

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

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

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

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

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
I 6 Literatur	I.11
I Anhang A Suchstrategien.....	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.13

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Venetoclax	I.5
Tabelle 3: Acalabrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Venetoclax	I.7
Tabelle 5: Acalabrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib (in Kombination mit Venetoclax) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (im Folgenden Acalabrutinib + Venetoclax) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Venetoclax

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Venetoclax im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Acalabrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (im Folgenden Acalabrutinib + Venetoclax) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Venetoclax

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Acalabrutinib + Venetoclax (letzte Suche am 15.07.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU stellt aus Gründen der klinischen Relevanz und zur Beschreibung des medizinischen Nutzens die Zulassungsstudie AMPLIFY [2,3] dar. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III Studie zum Vergleich von Acalabrutinib + Venetoclax bzw. Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab mit einer Chemoimmuntherapie (entweder Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab). Beide in der Studie AMPLIFY eingesetzten Chemoimmuntherapien sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) umfasst. Somit liegen keine Daten zum Vergleich von Acalabrutinib + Venetoclax mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Venetoclax im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Acalabrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2025; 392(8): 748-762. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409804>.
3. Davids MS, Ryan CE, Lampson BL et al. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. J Clin Oncol 2025; 43(7): 788-799. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02503>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Acalabrutinib + Venetoclax

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
AREA[InterventionSearch]((acalabrutinib OR ACP-196) AND (venetoclax OR ABT-199 GDC-0199 OR RG-7601))

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(acalabrutinib* OR ACP-196 OR ACP196 OR (ACP 196)) AND (venetoclax* OR ABT-199 OR ABT199 OR (ABT 199) OR GDC-0199 OR GDC0199 OR (GDC 0199) OR RG-7601 OR RG7601 OR (RG 7601))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Behandlung mit Calquence in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder dem Abschluss von 14 Behandlungszyklen (jeder Zyklus dauert 28 Tage) erfolgen. Calquence sollte ab Tag 1 des Zyklus 1 über insgesamt 14 Zyklen gegeben werden. Venetoclax sollte ab Tag 1 des Zyklus 3 über insgesamt 12 Zyklen gegeben werden, beginnend mit 20 mg und mit wöchentlicher Erhöhung auf 50 mg, 100 mg, 200 mg und schließlich 400 mg.

Wenn Calquence in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab gegeben wird, sollten 100 mg Obinutuzumab an Tag 1 des Zyklus 2 gegeben werden, gefolgt von 900 mg, die an Tag 1 oder 2 gegeben werden können. 1000 mg Obinutuzumab werden an Tag 8 und 15 des Zyklus 2 gegeben, gefolgt von 1000 mg an Tag 1 der Zyklen 3 bis 7. Obinutuzumab wird über insgesamt 6 Zyklen gegeben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.15
II 4 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Acalabrutinib [1]. Demnach wird Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Außerdem wird in der vorliegenden Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU zielt die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit CLL primär auf die Verhinderung von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie auf den Erhalt der Lebensqualität ab. Es bestehe weiterhin ein Bedarf an verträglichen und wirksamen Therapien für Patientinnen und Patienten mit CLL.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019	3184
2	Fortschreibung für das Jahr 2020 (Steigerung um 0,48 %)	3199
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zunächst auf Daten, die einem Dossier zu Ibrutinib aus dem Jahr 2019 [2] entstammen. Die darin für die GKV-Zielpopulation angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten basiert ursprünglich auf einem Dossier zu Obinutuzumab für das Jahr 2015 [3]. Sie besteht zum einen aus einer Anzahl von 1913 behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose und zum anderen aus 1648 Patientinnen und Patienten, welche erst im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden. In der Summe und unter zusätzlicher Berücksichtigung eines GKV-Anteils ergibt sich eine Anzahl von ca. 3090 Patientinnen und Patienten in der GKV. Unter Annahme einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % wurde im Dossier zu Ibrutinib [2] eine Anzahl von 3184 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 ausgewiesen.

Schritt 2: Fortschreibung für das Jahr 2020

Der pU gibt an, dass vor allem ältere Personen (> 60 Jahre) an einer CLL erkranken. Daher ermittelt er über die Jahre 2019 bis 2025 eine jährliche Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahre der Gesamtbevölkerung von 0,47 % bei Annahme einer geringen und 0,49 % bei Annahme einer starken Steigerung der Lebenserwartung [4]. Den Mittelwert (0,48 %) wendet der pU als Steigerung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 an und ermittelt so eine Anzahl von 3199 für das Jahr 2020.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Anzahl von 3090 Patientinnen und Patienten mit CLL in der GKV, die innerhalb 1 Jahres erstmalig therapiebedürftig waren bzw. wurden, wurde für das Jahr 2015 ausgewiesen und als in der Größenordnung plausibel bewertet [5]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Herleitung auf einer älteren Datenbasis (Daten, die in einzelnen Quellen bis in das Jahr 1991 zurückreichen) basiert. Im Hinblick auf die Fortschreibung der früheren Angaben zur Zielpopulation ist darauf hinzuweisen, dass sowohl die jährliche Steigerungsrate von 1 % (unklar, worauf diese zurückgeht) aus dem Verfahren zu Ibrutinib [6] als auch der vorliegende angesetzte Anstieg in Höhe von 0,48 % pro Jahr auf Basis des Anstiegs der ≥ 60 -Jährigen (die Entwicklung der Erkrankung kann möglicherweise von der Bevölkerungsentwicklung abweichen) eine geringe Unsicherheit darstellen. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU in seiner Herleitung eine GKV-Zielpopulation für das Jahr 2020 und nicht das aktuelle Jahr ausweist. Trotzdem bewegt sich die Anzahl in Höhe von 3199 Patientinnen und Patienten auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen des Verfahrens zu Obinutuzumab in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die von ihm dargestellte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre weitgehend stabil bleiben wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Acalabrutinib + 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.
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			

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

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

Der G-BA hat für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU stellt die Jahrestherapiekosten jeweils für das 1. Behandlungsjahr dar. Ausgenommen davon sind die Therapien, deren Behandlungsdauer über das 1. Behandlungsjahr hinausgeht und im 2. Behandlungsjahr endet (Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib). Deren Jahrestherapiekosten stellt der pU für beide Behandlungsjahre dar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,7-9]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben nicht im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation, sondern es wird auf Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ verwiesen.

Acalabrutinib + Venetoclax

Die Behandlung von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax sollte laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder dem Abschluss von 14 Behandlungszyklen (zu je 28 Tagen) erfolgen [1]. Der pU legt zunächst Acalabrutinib als Einzelsubstanz für 2 Zyklen, gefolgt von 12 Zyklen in Kombination mit Venetoclax zugrunde (insgesamt 392 Tage). Für das 1. Behandlungsjahr verteilt er diese auf jeweils 365 bzw. 309 Behandlungstage und für das 2. Jahr auf 27 Behandlungstage.

Ibrutinib ± Obinutuzumab, Acalabrutinib ± Obinutuzumab sowie Zanubrutinib

Da in den entsprechenden Fachinformationen für Ibrutinib und Acalabrutinib (sowohl jeweils in der Kombination mit Obinutuzumab als auch in der jeweiligen Monotherapie) sowie für Zanubrutinib [1,7,9], keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr

zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU gibt an, dass Obinutuzumab in der jeweiligen Kombinationstherapie (ab dem 1. Zyklus in Kombination mit Ibrutinib bzw. ab dem 2. Zyklus in Kombination mit Acalabrutinib) insgesamt über 6 Behandlungszyklen (zu je 28 Tagen) verabreicht wird. Dies entspricht den Angaben im jeweiligen Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Ibrutinib [7] bzw. von Acalabrutinib [1].

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Der pU legt für die Kombinationstherapie korrekt die Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation von Venetoclax zugrunde [8]. Venetoclax wird über insgesamt 12 Zyklen zu je 28 Tagen verabreicht: 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen mit Venetoclax als Monotherapie.

Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Der pU legt für die Kombinationstherapie korrekt die Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation von Ibrutinib zugrunde [7]. Ibrutinib wird zunächst als Einzelwirkstoff für 3 Zyklen, gefolgt von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für 12 Zyklen zu je 28 Tagen verabreicht (insgesamt 15 Zyklen mit 420 Tagen). Für das 1. Behandlungsjahr verteilt er diese auf jeweils 365 bzw. 281 Behandlungstage und für das 2. Jahr auf 55 Behandlungstage.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,7-9].

Für die Kombinationstherapien, deren Behandlungsdauer im 2. Jahr endet, teilt der pU den Verwurf zwischen dem 1. und 2. Behandlungsjahr auf. Üblicherweise fällt der Verwurf am Ende der Behandlung, also im 2. Behandlungsjahr, an (siehe Abschnitt II 2.5). Zusätzlich setzt der pU im Rahmen der Hochrechnung der Jahrestherapiekosten für Venetoclax einen im Abgleich mit seinen Angaben im Dossier zu hohen Verbrauch (Anzahl an Packungen) für das 1. Behandlungsjahr an (bei Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax sowie Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib) [10].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Es ist auf den folgenden Aspekt hinzuweisen: Für Venetoclax ist auch eine Packung mit 112 Tabletten verfügbar, durch die in den Kombinationstherapien zum Teil wirtschaftlichere Stückelungen erzielt werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen [1,7-9,11] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar.

Der pU setzt für alle Therapien Kosten für eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus an, die vor dem Beginn der jeweiligen Behandlung durchgeführt wird. Da sich diese Kosten zwischen der zu bewertenden Therapie und den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterscheiden, kann auf die Darstellung dieser Leistung verzichtet werden.

Für Obinutuzumab berücksichtigt der pU Kosten für eine Prämedikation. Er stellt mit Verweis auf die Tragenden Gründe des Beschlusses des G-BA zu dem Verfahren von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab [12] beispielhaft die Kosten für das Analgetikum / Antipyretikum Paracetamol, das Antihistaminikum Dimetinden sowie das Kortikosteroid Dexamethason (i. v.) dar. Diese sind nachvollziehbar. Er veranschlagt die Kosten der Prämedikation 1-mal pro Behandlungstag von Obinutuzumab. Gemäß Fachinformation ist die Prämedikation im 1. Zyklus an den Tagen 1 und 2 obligatorisch, für alle nachfolgenden Infusionen ist die Gabe eines Antihistaminikums oder Kortikosteroids nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt [11].

Für alle Therapien können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie zum Beispiel für diverse Überwachungsleistungen angesetzt werden, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,7-9,11].

Der pU weist Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Obinutuzumab aus. Seine Angaben sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [13].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 147 345,20 € im 1. Behandlungsjahr sowie in Höhe von 11 930,86 € im 2. Behandlungsjahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten für die zu bewertende Kombinationstherapie sind für das 1. Jahr maßgeblich durch einen zu hohen Verbrauch von Venetoclax überschätzt und für das 2. Jahr durch eine nicht korrekte Zuordnung des Verwurfs unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax sind für das 1. Jahr maßgeblich durch einen zu hohen Verbrauch von Venetoclax überschätzt und für das 2. Jahr durch eine nicht korrekte Zuordnung des Verwurfs unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

Die Arzneimittelkosten für Ibrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, Acalabrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab sowie Zanubrutinib sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Obinutuzumab zum aktuellen Sachstand plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Acalabrutinib + Venetoclax	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	1. Jahr 147 334,71 2. Jahr 11 930,86	1. Jahr 10,49 2. Jahr 0	1. Jahr 0 2. Jahr 0	1. Jahr 147 345,20 2. Jahr 11 930,86	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr maßgeblich durch einen zu hohen Verbrauch von Venetoclax überschätzt und für das 2. Jahr durch eine nicht korrekte Zuordnung des Verwurfs unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Ibrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75 230,67	10,49	0	75 241,16	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Ibrutinib + Obinutuzumab		95 226,43	156,85	800,00	96 183,28	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Venetoclax + Obinutuzumab		82 023,21	156,85	800,00	82 980,06	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Venetoclax + Ibrutinib		1. Jahr 141 669,00 2. Jahr 17 652,47	1. Jahr 10,49 2. Jahr 0	1. Jahr 0 2. Jahr 0	1. Jahr 141 679,49 2. Jahr 17 652,47	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr maßgeblich durch einen zu hohen Verbrauch von Venetoclax überschätzt und für das 2. Jahr durch eine nicht korrekte Zuordnung des Verwurfs unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Acalabrutinib		75 182,09	10,49	0	75 192,58	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Acalabrutinib + Obinutuzumab		95 177,85	156,85	800,00	96 134,70	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zanubrutinib		67 309,77	10,49	0	67 320,26	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
a. Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass derzeit keine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist. Zudem macht er Angaben zu Kontraindikationen und geht davon aus, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Sektor stattfindet.

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

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

II 4 Literatur

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

1. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/>.
3. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/#tab/dossier>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2020.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab; Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-08_obinutuzumab_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-77_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
7. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: Februar 2025]. 2024.
8. AbbVie Deutschland. Fachinformation Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [Stand: September 2024]. 2024.
9. BeiGene Ireland. Fachinformation BRUKINSA 80 mg Hartkapseln [Stand: April 2024]. 2024.
10. AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
11. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2024]. 2024.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7578/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593_TrG.pdf.

13. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.