

Dokumentvorlage, Version vom
20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 B

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 27.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	103

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	104
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Binet und Rai.....	16
Tabelle 3-2: Altersspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016	30
Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016.....	31
Tabelle 3-4: Altersspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016	31
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016.....	32
Tabelle 3-6: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2025	33
Tabelle 3-7: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 5-Jahreprävalenz in den Jahren 2016 bis 2025	34
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen*	90
Tabelle 3-18: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren.....	90
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	100
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	102
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Häufigkeit verschiedener Leukämieformen.	15
Abbildung 3-2: <i>TP53</i> Abnormalitäten in der CLL.....	19
Abbildung 3-3: Gesamtüberleben von Patient:innen mit CLL in Abhängigkeit von ausgewählten chromosomalen Aberrationen.	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABl.	Amtsblatt
aCD20-AB	anti-CD20 Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under The Curve (Fläche unter der Kurve)
AV	Acalabrutinib+Venetoclax
AVO	Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab
BCL-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom-2)
BCL-2i	BCL-2-Inhibitor
BCR	B-Cell Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
B-PLL	B-Zell-Prolymphozytenleukämie
BR	Bendamustin und Rituximab
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric (Kumulative Krankheitsbewertungsskala - Geriatrie)
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CML	Chronische myeloische Leukämie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CTIS	Clinical Trial Information System
CYP	Cytochrom P450
del(11q)	Chromosom 11q-Deletion
del(13q)	Chromosom 13q-Deletion
del(17p)	Chromosom 17p-Deletion
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DNS [DNA]	Desoxyribonukleinsäure [Desoxyribonucleic Acid]
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alteri
EU	Europäische Union
°F	Grad Fahrenheit
FCR	Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
H2	Histaminrezeptoren vom Typ 2
HBV	Hepatitis B-Virus
HR	Hazard Ratio
HZV	Herpes-Zoster-Virus

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	International- Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10)
Igκ	Leichtkettenrestriktion Immunglobulin kappa
Igλ	Leichtkettenrestriktion Immunglobulin lambda
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
iwCLL	International Workshop on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
jährl.	Jährlich
JC-Virus	John Cunningham-Virus
l	Liter
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Konz.z. Her. e. Infusionslösung	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
lym. Leuk.	Lymphatische Leukämie
m ²	Quadratmeter
μl	Mikroliter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
mg	Milligramm
mIGHV	Mutierte IGHV
min	Minute
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Nr.	Nummer
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
p53	Transkriptionsfaktor Protein 53
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PSURs	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Riskomanagement-Plan
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TP53	Tumorprotein p53
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
uIGHV	Unmutierte IGHV
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V	Variable (variabel)
VAF	Variante Allel-Frequenz
z.B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Acalabrutinib (Calquence®) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß der erweiterten Zulassung vom 02.06.2025 ist Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angezeigt (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird der Zusatznutzen im Vergleich zu folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet (2):

- Ibrutinib±Obinutuzumab

oder

- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

oder

- Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

oder

- Acalabrutinib±Obinutuzumab

oder

- Zanubrutinib

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) haben am 30.10.2024 und 07.05.2025 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-219 und 2025-B-062) (2, 3). Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 07.05.2025 hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL die in Abschnitt 3.1.1 genannten Therapien als zVT festgelegt (2).

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Niederschriften der Beratungsgespräche (2, 3) sowie die Fachinformation von Acalabrutinib herangezogen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence[®] 100 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2025-B-062. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2024-B-219. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Acalabrutinib ist in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer nicht vorbehandelten CLL zugelassen. Die CLL ist eine maligne, lymphoproliferative Erkrankung der B-Lymphozyten und damit als Untergruppe den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugeordnet. Durch die maligne Proliferation kommt es zur Akkumulation von reifen, kleinzelligen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen lymphatischen, seltener auch extra-lymphatischen Organen der Patient:innen (1-3). Mit einer altersadjustierten Inzidenz von 4,6 pro 100.000 Einwohnern ist die CLL die häufigste Leukämieform und repräsentiert damit 1,2% aller Krebsneuerkrankungen in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) (4, 5). Für Europa wird eine vergleichbare Inzidenz mit 4,92 pro 100.000 Einwohnern beschrieben (6). So ist auch innerhalb Deutschlands die CLL mit einem Anteil von 38% der neu diagnostizierten Leukämien die häufigste Leukämieform (Abbildung 3-1). Der Verlauf der CLL ist indolent, sodass es sich im Vergleich zu anderen Leukämien um eine langsam fortschreitende, maligne Erkrankung handelt (6). Das mediane Erkrankungsalter der betroffenen Patient:innen liegt bei 70 Jahren (4). Mit einem Verhältnis von 1,9:1 sind Männer häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen (4, 6, 7).

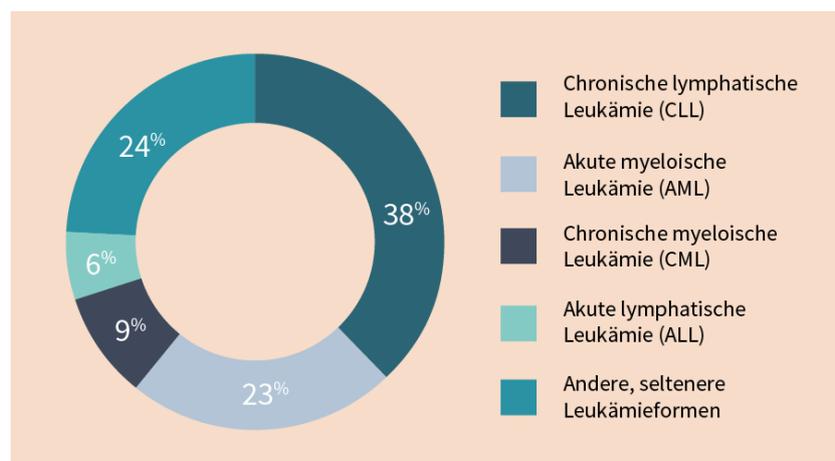


Abbildung 3-1: Häufigkeit verschiedener Leukämieformen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8).

Einteilung nach Stadien

Die CLL wird anhand von Klassifikationssystemen (Binet und Rai) in verschiedene Stadien eingeteilt. In Europa ist das dreistufige Binet-System (Binet A, Binet B, Binet C) geläufig (9), während in den USA das Rai-System (Rai 0, Rai I, Rai II, Rai III, Rai IV) Anwendung findet (10). Beide Systeme teilen die CLL in die drei Risikokategorien gering, mittel und hoch ein (Tabelle 3-1). Die Einteilung in die unterschiedlichen Stadien in beiden Systemen erfolgt auf Basis der Anzahl der betroffenen lymphatischen Regionen und der Beeinträchtigung der Blutbildung (Anämie und Thrombozytopenie) im Knochenmark.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Binet und Rai

Risiko	Binet		Rai		Medianes OS
	Stadium	Kriterien	Stadium	Kriterien	
Gering	A	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ <3 Lymphknotenregionen	0	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$	>10 Jahre
Mittel	B	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ ≥ 3 Lymphknotenregionen	I	Lymphozytose und Lymphadenopathie	>8 Jahre
			II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie und/oder Lymphadenopathie	
Hoch	C	Hämoglobin < 10 g/dl oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$	III	Lymphozytose und Hämoglobin < 11 g/dl mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie	6,5 Jahre
			IV	Lymphozytose und Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie	

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (9-12).

Pathogenese und Risikofaktoren

Die Entstehung der CLL wird durch Prozesse wie deregulierte Aktivierung von Signalwegen, Hyperproliferation oder eine erhöhte Apoptoseschwelle sowie eine veränderte Genexpression begünstigt, die jeweils zu einem Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose in den malignen B-Lymphozyten führen.

Pathogenese

Die durch den B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR) physiologisch ausgelöste Signalkaskade wird in einem nicht-malignen B-Lymphozyten durch die Bindung eines passenden Antigens an den BCR induziert. Dies führt zu einem natürlichen Proliferationssignal in der Zelle (2, 3). Bei der CLL kann es zu einer vermehrten Expression der Gene des BCR-Signalweges oder zu einer pathologischen, konstitutiven Aktivierung einiger Signalweg-Kinasen (z.B. der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)) kommen (13). Zusätzlich können auch Moleküle wie das Apoptose-inhibierende B-Zell-Lymphom-2 (B-Cell Lymphoma-2, BCL-2) Protein überexprimiert oder Tumorsuppressorgene (z.B. *TP53*) herunterreguliert sein, sodass Tumorzellen dem programmierten Zelltod entgehen können (14). Dadurch teilen sich die malignen B-Lymphozyten unkontrolliert und sammeln sich in lymphatischen Organen wie der Milz, dem Knochenmark, dem peripheren Blut und den Lymphknoten an (13).

Risikofaktoren

Obwohl die genauen Risikofaktoren der CLL noch nicht vollständig verstanden sind, ist bekannt, dass sowohl erworbene als auch erbliche Faktoren die Entstehung der CLL beeinflussen können. Laut der deutschen Berufskrankheiten-Verordnung gehört die Exposition gegenüber organischen, krebserregenden Lösungsmitteln wie Benzol zu den diskutierten Risikofaktoren, wenngleich belastbare Evidenz dafür bisher fehlt (6). Das Auftreten der Erkrankung im fortgeschrittenen Alter spricht dafür, dass die Akkumulation von spontanen Mutationen, ausgelöst u.a. durch die Exposition mit karzinogenen Lösungsmitteln, im Verlauf der Lebenszeit eine Rolle spielen kann. Als hereditärer Risikofaktor gilt die familiäre Prädisposition. So konnte gezeigt werden, dass Familienmitglieder ersten Grades von Patient:innen mit CLL gegenüber der Normalbevölkerung ein 8,5-fach erhöhtes Risiko haben, selbst an einer CLL zu erkranken (15, 16). Dass genetische Prädispositionen für die CLL existieren, wurde weiterhin in einer Meta-Analyse von sechs genomweiten Assoziationsstudien durch die Identifikation von Genloci mit erhöhtem Risiko bestätigt (17).

Symptomatik und klinisches Bild

Die CLL ist in Bezug auf die Symptomatik und das klinische Bild eine sehr heterogene Erkrankung. Der CLL geht häufig eine symptomlose prä-maligne monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) voraus. Der Übergang in die CLL ist in der Regel durch eine ebenfalls beschwerdefreie Anfangsphase gekennzeichnet. Im Verlauf der langsam fortschreitenden Erkrankung nimmt die Symptomlast der Patient:innen zu, sodass diese schließlich behandlungsbedürftig sind. In seltenen Fällen erleiden Patient:innen mit CLL im späteren Stadium der Krankheit durch die sogenannte Richter-Transformation eine Progression in das aggressiver verlaufende diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) (18).

Die ersten Krankheitszeichen einer CLL sind häufig unspezifische Symptome wie eine schmerzlose Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie) oder Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf treten schmerzhafte Lymphadenopathien, schmerzhafte Vergrößerungen der Milz und/oder Leber (Spleno- und Hepatomegalie), sowie Knochenmarksinsuffizienzen und Autoimmunzytopenien auf, die von einer B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue, erhöhte Infektanfälligkeit) begleitet sein können (6, 19).

Komorbiditäten

Da sich die CLL meist erst im höheren Alter manifestiert, wird die Krankheit in 89% der Fälle von mindestens einer Komorbidität begleitet (20). Die Komorbiditäten bei Patient:innen mit CLL sind vielfältig und reichen von kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz) oder metabolischen Erkrankungen (z.B. Diabetes) bis hin zu Atemwegserkrankungen, sodass Patient:innen mit CLL neben der verordneten CLL-Medikation häufig noch weitere Medikamente einnehmen müssen (20, 21). Anzahl, Art und Schwere der Komorbiditäten beeinflussen im Rahmen der CLL-Therapie auch die Wahl der Behandlung. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie durch Langzeittherapie verursachte Nebenwirkungen können im Rahmen der CLL-Therapie zu Adhärenzproblemen führen.

Diagnosestellung

Eine CLL wird in der Regel durch einen Zufallsbefund während einer routinemäßigen Blutuntersuchung diagnostiziert. Als Leitbefunde für die CLL gelten hierbei die Lymphozytose oder Leukozytose, aber auch eine Anämie oder Thrombozytopenie können erste Hinweise sein. Nach dem Zufallsbefund folgen sowohl ein Anamnesegespräch als auch eine körperliche Untersuchung auf geschwollene Lymphknoten und vergrößerte Leber und Milz. Bei deutlichen Hinweisen auf eine CLL erfolgt die differenzialdiagnostische Untersuchung. Die Zellen des Blutes werden durchflusszytometrisch untersucht (1, 22, 23).

Gemäß den Diagnosekriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop Group on CLL, iwCLL) erfordert die gesicherte CLL-Diagnose das Erfüllen der folgenden Kriterien auf Basis spezifischer Blutuntersuchungen (6, 24):

- Es müssen über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten ≥ 5.000 B-Lymphozyten pro μl Blut vorliegen
- Durch eine durchflusszytometrische Immunophänotypisierung der B-Lymphozyten muss die Coexpression der Oberflächenmarker Cluster of Differentiation (CD) 19, CD23 und CD5 nachgewiesen werden. Zudem ist eine schwache Expression von CD20 und CD79b charakteristisch
- Durch eine durchflusszytometrische Untersuchung muss die Klonalität der B-Lymphozyten durch die sogenannte Leichtkettenrestriktion (Immunglobulin kappa ($\text{Ig}\kappa$) oder Immunglobulin lambda ($\text{Ig}\lambda$)), im Idealfall in Form einer Doppelmarkierung von CD19/ $\text{Ig}\kappa$ oder CD19/ $\text{Ig}\lambda$ nachgewiesen werden

- Im Blutaussstrich sind kleine und morphologisch reif wirkende B-Lymphozyten, mit schmalen zytoplasmatischen Rand, einem dichten Nukleus (ohne erkennbare Nukleolen) und teilweise aggregiertem Chromatin übermäßig stark vertreten

Für die Differenzialdiagnose gegenüber anderen NHL wie der MBL, dem Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) oder der B-Zell-Prolymphozytenleukämie (B-PLL) müssen bestimmte Kriterien im Blutbild erfüllt sein. Die MBL gilt als eine Vorstufe der CLL, bei der sich Zellen des CLL-Phänotyps im Blut nachweisen lassen. Allerdings liegt die Anzahl an Zellen unterhalb der Schwelle von 5.000 Zellen/ μ l. Darüber hinaus treten bei der MBL im Gegensatz zur CLL keine Lymphadenopathien, Organomegalien und Zytopenien auf (23-25). Die Abgrenzung zum MCL erfolgt durch die Bestimmung der CD23-Oberflächenexpression auf den malignen B-Lymphozyten, welche in der CLL vorhanden und im MCL abwesend ist. Zusätzlich erfolgt eine Abgrenzung durch den Ausschluss der MCL-typischen Translokation zwischen Chromosom 11 und 14 (1, 6, 26). Die B-PLL ist durch einen Prolymphozytenanteil von $\geq 55\%$ (bis hin zu 90%) im peripheren Blut charakterisiert, während bei der CLL der Anteil unter 55% liegt (1, 19, 27).

Genetische Untersuchungen

Neben den körperlichen und labormedizinischen Untersuchungen werden in der klinischen Praxis zusätzlich zytogenetische Untersuchungen empfohlen. Dies soll zur Abschätzung der Prognose beitragen und die Auswahl der Therapie unterstützen. Dabei werden die Chromosomen der malignen B-Lymphozyten auf Aberrationen wie Inversion, Deletion, Translokation und Aneuploidie untersucht (1, 6).

Eine prognostisch relevante Aberration ist die Deletion einer Region auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 (del(17p)), die oft mit Mutationen im Tumorprotein p53 (*TP53*) einhergeht (4). *TP53* codiert für den Transkriptionsfaktor Protein 53 (p53), der die Expression von Genen, die an der Zellzykluskontrolle, Apoptose und Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Reparatur beteiligt sind, reguliert und als Tumorsuppressor fungiert (28). In 40-60% der Patient:innen mit CLL findet sich neben einer monoallelischen del(17p) eine *TP53*-Mutation auf dem zweiten Allel von Chromosom 17 (Abbildung 3-2) (29).

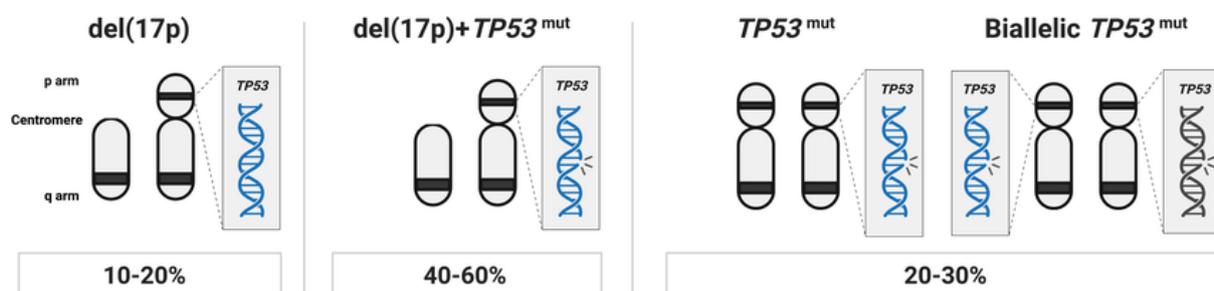


Abbildung 3-2: *TP53* Abnormalitäten in der CLL.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (29).

Einen weiteren wichtigen Stellenwert für die Therapiewahl und Prognose hat die Untersuchung des Mutationsstatus des Gens der variablen Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) (1, 6). Die CLL kann in zwei verschiedene Typen bezüglich des Grades der somatischen Hypermutation der V-(Variabel) Gene zur Bildung der variablen Kette von Immunglobulinen eingestuft werden: CLL mit mutierter und unmutierter IGHV (3). Der Mutationsstatus der IGHV gibt Auskunft über den Ursprung der malignen B-Lymphozyten und hat Auswirkungen auf die Prognose (3). In 40 bis 65% der CLL-Fälle treten IGHV-Mutationen auf, die darauf hinweisen, dass die malignen B-Lymphozyten aus keimzentrumserfahrenen B-Lymphozyten stammen, während die restlichen CLL-Fälle auf nicht-keimzentrumserfahrene B-Lymphozyten zurückzuführen und durch einen unmutierten IGHV (uIGHV)-Status gekennzeichnet sind (18, 30, 31). Patient:innen mit uIGHV-Status zeigen eine gesteigerte Aktivierung des BCR-Signalweges gegenüber Patient:innen mit einem mutierten IGHV (mIGHV)-Status und haben eine ungünstigere Prognose (3).

Auch eine Chromosomenbandenanalyse (Karyotypisierung) ist Teil der möglichen prognostischen und prädiktiven Untersuchungen, wird außerhalb von klinischen Studien allerdings nicht regelhaft durchgeführt (32). Treten bei Patient:innen mit CLL ≥ 3 Aberrationen auf, so spricht man von einer CLL mit einem komplexen Karyotyp, wohingegen ≥ 5 Aberrationen als hochkomplexer Karyotyp gelten (6).

Im Rahmen von klinischen Studien und im Versorgungsalltag werden zusätzlich die Untersuchungen auf 11q-Deletion (del(11q)), 13q-Deletion (del(13q)) und Trisomie 12 empfohlen (1).

Prognose

Die Prognose einer CLL ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Neben Patient:innencharakteristika (Alter, Komorbiditäten und Allgemeinzustand) spielen auch krankheitsbezogene Charakteristika (z.B. Krankheitsstadium, Zytogenetik und Serummarker) eine wichtige Rolle (23).

Krankheitsstadien

Während Patient:innen mit einem geringen Risiko (Binet A oder Rai 0) eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, ist die Lebenserwartung bei Patient:innen in höheren Krankheitsstadien reduziert. Seit der Entwicklung der Klassifikationssysteme entwickeln sich die Versorgungssituation und die Behandlungsoptionen der Patient:innen mit CLL kontinuierlich fort und verbessern damit auch stetig das Gesamtüberleben von Patient:innen in fortgeschrittenen Stadien (Tabelle 3-1) (9, 10, 33).

Neben dem Krankheitsstadium sind laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) außerdem der IGHV-Status, del(17p), TP53-Mutationen und ein komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen) wichtige prognostische Marker (6).

Zytogenetik

IGHV-Status

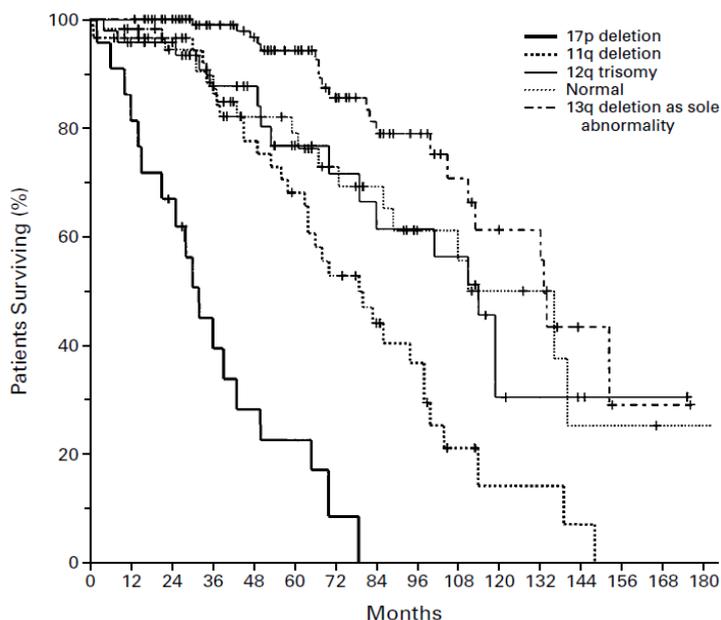
Im Rahmen der Diagnose sollte bei Patient:innen mit CLL mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung der IGHV-Status ermittelt werden, da dieser zu den wichtigsten, erwiesenen prognostischen Faktoren zählt (32). Patient:innen mit mIGHV-Status (ohne del(17p)) haben in der Regel eine günstige Prognose. Dies zeigt sich in einem besseren Gesamtüberleben und einem längeren progressionsfreiem Überleben im Vergleich zu Patient:innen mit uIGHV (32).

Ca. 60% der Patient:innen mit CLL weisen einen uIGHV-Status auf und haben häufig noch zusätzliche, ungünstige chromosomale Aberrationen (z.B. del(17p)). Daher haben diese Patient:innen bereits in frühen Stadien eine ungünstige Prognose mit verkürztem Gesamtüberleben (3, 14, 32). Dies erfordert neben einer intensiveren Überwachung oftmals auch eine aggressivere Therapie (32). Das Ausmaß des prognostischen Risikos für Patient:innen mit uIGHV-Status wird je nach Leitlinie unterschiedlich eingestuft. Während die Leitlinie der DGHO Patient:innen mit uIGHV-Status einem intermediärem genetischen Risiko zuordnet, werden diese in der S3-Leitlinie als Hochrisikopatient:innen eingestuft (6, 32).

Chromosomale Aberrationen

Patient:innen mit del(17p) und/oder TP53-Mutation sowie Patient:innen mit komplex aberrantem Karyotyp gelten laut der DGHO- und S3-Leitlinien als Hochrisikopatient:innen mit den ungünstigsten Prognosen, auch seit Einführung von zielgerichteten Therapien (1, 6, 32). Insgesamt treten del(17p) in 5-6,8% der therapienaiven Patient:innen auf, während TP53-Mutationen (mit Varianter Allel-Frequenz (VAF) >10%) in 7,5% der Patient:innen mit CLL nachweisbar sind und 14-34% der Patient:innen einen komplexen Karyotyp aufweisen (34-37).

Die mit ca. 50% am häufigsten auftretende genetische Aberration ist die del(13q), die im Gegensatz zu den anderen chromosomalen Veränderungen einen prognostisch günstigen Faktor für das Überleben der Patient:innen darstellt (38, 39). Abbildung 3-3 zeigt das Gesamtüberleben von Patient:innen mit CLL in Abhängigkeit von ausgewählten chromosomalen Aberrationen.



No. AT RISK	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180
17p deletion	23	18	13	8	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11q deletion	56	53	47	43	33	27	20	15	10	4	2	2	1	0	0	0
12q trisomy	47	44	41	29	24	17	14	13	12	11	4	3	2	1	1	0
Normal	57	51	45	37	30	27	20	17	12	11	6	5	2	2	1	1
13q deletion as sole abnormality	117	117	106	91	80	63	45	36	24	16	12	11	3	1	1	0

Abbildung 3-3: Gesamtüberleben von Patient:innen mit CLL in Abhängigkeit von ausgewählten chromosomalen Aberrationen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (39).

Therapieempfehlungen für die Behandlung der CLL in der Erstlinie

Die CLL bleibt trotz des Übergangs vom früheren Standard der Chemoimmuntherapie hin zu modernen gezielten Therapien mit spezifischen Inhibitoren weiterhin unheilbar (32). Der einzige kurative Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die aber im Versorgungsalltag wegen der hohen Risiken, wie beispielsweise der therapieassoziierten Mortalität, und der besser verträglichen, wirksamen Therapiealternativen nur vergleichsweise selten Anwendung findet (6, 32). Im Versorgungsalltag kommen derzeit meist BTK-Inhibitor (BTKi)-Monotherapien und Venetoclax-basierte Kombinationstherapien zum Einsatz, die sich vor allem durch ihre kontinuierliche bzw. zeitlich begrenzte Anwendung unterscheiden (40). In der modernen CLL-Behandlung haben die zeitlich begrenzten Therapien an Relevanz gewonnen, sodass zunehmend neue Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen als zeitlich begrenzte Behandlungsstrategie untersucht werden (40).

Da die CLL durch Rückfälle und eine stetige, wenn auch in der Regel langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet ist, sind die primären Therapieziele das Verhindern von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie der Erhalt der Lebensqualität. Bei körperlich belastbaren Patient:innen spielt auch die Verlängerung der Lebenszeit eine wichtige Rolle bei der Therapiewahl (6).

Gemäß den iwCLL-Behandlungskriterien wird eine Behandlung der CLL empfohlen, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind. Die meisten Patient:innen sind bei Diagnosestellung asymptomatisch (Binet A oder Rai 0) und werden bis zur Krankheitsprogression zunächst nur regelmäßig überwacht („Watch and Wait“) (41). Sobald die Patient:innen eines der iwCLL-Behandlungskriterien erfüllt, wird die Therapie eingeleitet (24).

Diese Kriterien sind:

- Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000 Zellen/ μ l)
- Massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie (\geq 6 cm unter dem linken Rippenbogen)
- Massive, progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie (\geq 10 cm im Längsdurchmesser)
- Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von \geq 50% über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als sechs Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von zwei Wochen – gemessen über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten – ermittelt werden. Bei Patient:innen mit initial weniger als 30×10^9 Lymphozyten pro Liter Blut (<30.000 Zellen/ μ l) kann ein längerer Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Lymphozytenverdopplungszeit notwendig sein. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen, Steroidbehandlung), sollten ausgeschlossen werden
- Autoimmunkomplikationen (z.B. Autoimmunanämie und/oder -thrombozytopenie), die schlecht auf Kortikosteroide ansprechen
- Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z.B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule)
- B-Symptome:
 - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von \geq 10% in den letzten sechs Monaten
 - Ausgeprägte Fatigue (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2 oder schlechter; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen)
 - Fieber über 100,5°F oder 38,0°C für zwei oder mehr Wochen ohne Anzeichen auf Infektionen
 - Nachtschweiß für einen Monat oder länger ohne Anzeichen auf Infektionen

Überblick Therapieempfehlung

Sobald Patient:innen gemäß den iwCLL-Behandlungskriterien als behandlungsbedürftig gelten, wird die optimale Therapie anhand von Allgemeinzustand und Komorbiditäten (z.B. Kumulative Krankheitsbewertungsskala - Geriatrie (Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric, CIRS-G) und Nierenfunktion), zytogenetischen Faktoren (del(17p)), *TP53*-Mutation und IGHV-Mutationsstatus) und Alter ermittelt (1, 6, 42). Dank der Vielzahl an heute verfügbaren wirksamen Therapieoptionen gewinnt auch der Patient:innenwunsch immer mehr an Bedeutung.

Patient:innen in der Erstlinie sollen gemäß der kürzlich aktualisierten S3-Leitlinie zielgerichtet therapiert werden, z.B. mit BCL-2-Inhibitor (BCL-2i)-basierten Therapieregimen (Venetoclax+Obinutuzumab, Venetoclax+Ibrutinib), BTKi (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) Monotherapien oder Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (32). Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) wird noch in Ausnahmefällen für fitte Patient:innen mit mIGHV, ohne *TP53*-Mutation/del(17p) oder komplexen Karyotyp empfohlen, wenn sie es ausdrücklich wünschen.

Unabhängig vom genetischen Risikoprofil sollten Patient:innen mit CLL alle verschiedenen Behandlungsschemata angeboten werden, um auf die individuellen Präferenzen für Dauer- oder zeitlich begrenzte Therapieansätze eingehen zu können (32).

Relevanz von Komorbiditäten

Für die Entscheidungsfindung sollten neben der Patient:innenpräferenz hinsichtlich der Therapiedauer auch individuelle Komorbiditäten und Komedikationen berücksichtigt werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei Wahl eines BTKi für ältere und kardial vorerkrankte Patient:innen mit CLL die Behandlung mit einem BTKi der zweiten Generation wie Acalabrutinib oder Zanubrutinib, da diese ein günstigeres Toxizitätsprofil aufweisen als Ibrutinib (32). Acalabrutinib ist im Anwendungsgebiet bereits als kontinuierliche Mono- und Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zugelassen (43). Beide Therapien verbesserten das PFS im Vergleich zu einer Therapie mit Obinutuzumab und Chlorambucil und zeigten ein ähnliches Sicherheitsprofil (44, 45). Die Wirksamkeit von Zanubrutinib als Monotherapie in älteren, therapienaiven Patient:innen mit CLL wurde gegenüber einer Therapie mit Bendamustin und Rituximab (BR) in der Studie SEQUOIA verglichen. Zanubrutinib zeigte gegenüber dem Kontrollarm eine höhere PFS-Rate und demonstrierte ein besseres Sicherheitsprofil als die Chemoimmuntherapie (46).

Bei Patient:innen mit CLL in der Erstlinie, welche eine Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sowie ein erhöhtes Risiko für Tumorlyse-Syndrom (TLS) aufweisen, sollte gemäß der S3-Leitlinie BTKi einer Anwendung von Venetoclax-basierten Regimen vorgezogen werden (32). Allerdings sollten bei der Wahl des BTKi die Unterschiede der zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigt werden (32). Für die Langzeitbehandlung mit Ibrutinib wurde in Phase III-Studien eine Zunahme von teilweise schwerwiegenden bis hin zu tödlichen kardialen Ereignissen beobachtet. Im Vergleich zu Ibrutinib konnte für die BTKi der zweiten Generation Zanubrutinib und Acalabrutinib ein besseres Sicherheitsprofil gezeigt werden (32).

Für sehr gebrechliche Patient:innen mit CLL, die sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befinden und nur eine kurze Lebenserwartung haben, sieht die S3-Leitlinie bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen (Best Supportive Care, BSC) vor, da für diese Patient:innengruppe weiterhin eine Evidenzlücke besteht (32). In der Studie FRAIL, einer prospektiven, multizentrischen Phase II-Studie mit sehr alten (≥ 80 Jahre) und/oder gebrechlichen Patient:innen mit CLL wird derzeit die Wirksamkeit und Sicherheit einer Acalabrutinib-Monotherapie untersucht (47).

Zeitlich begrenzte Therapie

Sollten sich Patient:innen für eine zeitlich begrenzte Therapie entscheiden, so kommen gemäß S3-Leitlinie derzeit die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab oder Venetoclax und Ibrutinib in Frage (32). Die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab erwies sich insbesondere bei älteren Patient:innen als gut verträglich, da die Ibrutinib-haltige Kombination aufgrund möglicher kardiovaskulärer Risiken in diesem Patient:innenkollektiv weniger geeignet ist (32, 48). Im Rahmen der Studie GLOW wurde festgestellt, dass ältere Patient:innen mit einer erheblichen Komorbiditätslast (CIRS >10) unter der Behandlung mit Ibrutinib und Venetoclax einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse, wie Herzrhythmusstörungen bis hin zu plötzlichem Herztod, ausgesetzt waren (48).

IGHV-Status und TP53-Mutation

Für Patient:innen mit uIGHV und/oder TP53-Mutation empfiehlt die S3-Leitlinie eine patient:innenindividuelle Entscheidung zwischen der BTKi-Dauertherapie oder einer potenziell mehrjährigen Therapiepause nach einem der zeitlich begrenzten Therapieregime (32). Allerdings wurde im Rahmen der Studien CLL14 und GLOW nach Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab bzw. Venetoclax und Ibrutinib ein kürzeres PFS für Patient:innen mit uIGHV und TP53-Mutation im Vergleich zu Patient:innen mit günstigerem Risikoprofil beobachtet (32, 48, 49).

DGHO-Leitlinie

Im Gegensatz zur S3-Leitlinie berücksichtigt die DGHO-Leitlinie bei individuellen Therapieempfehlungen verschiedene Risikofaktoren gemäß der folgenden Aufteilung (6):

- Patient:innen mit einem günstigen genetischen Profil (mIGHV, keine *TP53*-Mutation, kein komplexer Karyotyp)
- Patient:innen mit einem intermediären genetischen Profil (uIGHV-Status, keine *del(17p)* oder *TP53*-Mutation, kein komplexer Karyotyp)
- Patient:innen mit einem genetischen Hochrisiko-Profil (*del(17p)*, *TP53*-Mutation, komplex aberranter Karyotyp)
- Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand

Unabhängig von dieser Einteilung stehen im Rahmen der Therapieempfehlung der Leitlinie der DGHO dieselben Therapiemöglichkeiten wie in der S3-Leitlinie beschrieben für Patient:innen mit CLL zur Verfügung (6, 32).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf behandlungsbedürftiger Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL

Die CLL ist durch eine stetige, langsame Krankheitsprogression charakterisiert (Abschnitt 3.2.1). Da bei der CLL eine Heilung nicht möglich ist, sind die primären Ziele der Therapie das Verhindern von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität, z.B. durch therapiefreie Intervalle.

Die Therapielandschaft in der Behandlung der CLL hat sich in den letzten fünf Jahren stark verändert. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider (6, 32). Je nach Ausprägung der Krankheit und vorliegenden genetischen Risikofaktoren stehen heute primär Signalweg-Inhibitoren wie BTKi und BCL-2i sowie spezifische Antikörper wie anti-CD20 Antikörper (aCD20-AB) zur Behandlung der CLL zur Verfügung (6, 32). Die bisherigen, kontinuierlichen BTKi-basierten Monotherapien werden über Jahre hinweg verabreicht, wobei für den langfristigen Erfolg dieser Therapien eine hohe Adhärenz der Patient:innen notwendig ist. Da ein Großteil der Patient:innen mit CLL vor allem aufgrund des fortgeschrittenen Alters zusätzliche behandlungsbedürftige Komorbiditäten zeigt (20), kann eine potentiell dauerhafte Toxizitätsexposition durch die kontinuierliche Einnahme von BTKi den Patient:innenalltag beeinträchtigen.

In den letzten Jahren gewannen daher zeitlich begrenzten Therapieregime immer mehr an Bedeutung, da sie sich durch kürzere Arzneimittelexposition und therapiefreie Intervalle auszeichnen und entsprechend ein niedrigeres kumulatives Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse besteht (4, 50). Neben einer reduzierten behandlungsbedingten Toxizität kann die zeitlich begrenzte Anwendung auch zu einer geringeren Rate von auftretenden Resistenzmutationen beitragen, welche bei einer dauerhaften Behandlung mit BTKi beobachtet wurden und Ursache einer Therapieresistenz sein können (32, 40). Als nachteilig erwies sich bei der Kombination von Venetoclax und Obinutuzumab zudem ein erhöhtes Risiko für TLS und Infektionen. Die Kombination von Venetoclax und Ibrutinib weist darüber hinaus eine erhöhte kardiale Toxizität auf (4, 32, 51). Auch die physische und logistische Belastung der Patient:innen durch die intravenöse (i.v.) Applikation von Obinutuzumab ist bedeutsam. Für Patient:innen mit hoher Infektneigung oder Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von Obinutuzumab und Venetoclax nicht risikofrei. Zudem wiesen die zeitlich begrenzten Therapien bei Hochrisikopatient:innen mit uIGHV und *TP53*-Mutation eine reduzierte Wirksamkeit auf (32, 49). Für Patient:innen mit *TP53*-Aberrationen und komplexem Karyotyp wird daher primär die dauerhafte Monotherapie mit BTKi (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) empfohlen (6).

Mit den verfügbaren Therapieoptionen kann der therapeutische Bedarf nicht vollständig gedeckt werden. Besser verträgliche und wirksamere Kombinationstherapien mit zeitlich begrenzter Therapiedauer, die einfach in der Anwendung sind, werden benötigt, um die Patient:innen mit CLL optimal zu versorgen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs mithilfe von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab

Die Anwendung der Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) bietet eine solche hochwirksame, gut verträgliche und zeitlich begrenzte Kombinationstherapie.

Im Gegensatz zu dem BTKi der ersten Generation, Ibrutinib, der u.a. eine erhöhte kardiovaskuläre Toxizität aufweist (52, 53), kann der BTKi der zweiten Generation, Acalabrutinib, nun als bevorzugter Partner für Venetoclax herangezogen werden (54). Wie in klinischen Studien gezeigt werden konnte, weist Acalabrutinib ein allgemein günstigeres Sicherheitsprofil einschließlich einem geringeren Risiko für kardiovaskulärer Komplikationen als Ibrutinib auf und kombiniert eine ähnliche Wirksamkeit mit besserer Verträglichkeit (44, 48, 54-56).

Der Wirkstoffkombination aus dem BTKi Acalabrutinib und dem BCL-2i Venetoclax werden synergistische Effekte zugesprochen (48). Dieser ist auf eine durch die BTK-Inhibition vermittelte gesteigerte Sensitivität der Zellen für Venetoclax zurückzuführen (57). Die Kombination eines BTKi und BCL-2i hat das Potenzial, innerhalb einer zeitlich begrenzten Therapie eine anhaltende Remission auszulösen und so behandlungsfreie Intervalle für Patient:innen mit CLL zu ermöglichen (48).

Die Hinzunahme des aCD20-AB Obinutuzumab zur Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax verstärkt die gezielte Eliminierung maligner Zellen und führt zu einem tieferen Ansprechen (4). Dieses Therapieschema ist unter anderem für junge, fitte Patient:innen mit hoher Tumorlast geeignet, bei denen schnelles und tiefes Ansprechen gewünscht ist oder bei Patient:innen mit CLL und begleitender autoimmunhämolytischer Anämie (58).

Die Therapieansätze mit der Kombination von BTKi und BCL-2i, sowie die Dreifachkombination BTKi, BCL-2i und aCD20-AB, sind auf einen begrenzten Zeitraum von 14 Zyklen zu 28 Tagen ausgelegt. Ein wesentlicher Vorteil dieser zeitlich begrenzten Therapieregime liegt in der reduzierten kumulativen Toxizität (4, 50). Dabei zeigte ein direkter Vergleich von Acalabrutinib und Ibrutinib innerhalb der Studie ELEVATE-RR, dass unter Behandlung mit Ibrutinib bereits in den ersten 3-6 Monaten erhebliche kardiovaskuläre Toxizitäten zu erwarten sind, während das Risiko hierfür unter Acalabrutinib deutlich geringer war (44). Zusammen mit dem vorteilhaften Sicherheitsprofil der Kombination aus einem BTKi der zweiten Generation und BCL-2i deutet dies darauf hin, dass auch ältere Patient:innen mit CLL oder solche mit kardialen Begleiterkrankungen von dieser Therapie profitieren können. Zudem ist Acalabrutinib durch die nahezu vollständige Inhibition der BTK unabhängig vom Alter, Komorbiditäten und Hochrisikofaktoren (z.B. IGHV-Mutationsstatus, del(17p), TP53-Mutation) für ein breites Patient:innenkollektiv geeignet (45, 59-61). Für Patienten, welche besonders stark zu Infekten neigen oder welche auf die i.v. Therapie verzichten wollen, ist das Regime aus Acalabrutinib und Venetoclax besonders geeignet, da es sich um eine rein orale Applikation handelt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CLL sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Acalabrutinib bei Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL wurde daher eine individuelle Anfrage dieser Daten beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) herangezogen (62). Aus Konsistenzgründen werden diese Daten nachfolgend erneut dargestellt.

In Deutschland wurde im Jahr 2016 bei 13.900 Menschen eine Leukämie diagnostiziert. Am häufigsten wurde bei diesen Patient:innen eine CLL festgestellt (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10 C91.1 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 C91.1, ICD-10 C91.1). Insbesondere im Vergleich zu den akuten Leukämieformen ist die 5-Jahresüberlebensrate der CLL mit 81% bei weiblichen Patient:innen mit CLL und 83% bei männlichen Patient:innen mit CLL sehr hoch (63). Das ZfKD des RKI wertet jährlich die bundesweiten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland aus und stellt eine zuverlässige Quelle dar. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CLL wurde das ZfKD bereits als Datenquelle herangezogen (64-66).

Seit 2009 werden neuauftretende Krebserkrankungen in Deutschland flächendeckend erfasst und seit 2011 liefern alle Landeskrebsregister jährlich pseudonymisierte Daten in einheitlichem Format an das ZfKD (63). Da einige Daten verspätet geliefert werden oder unvollständig sind, werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz derzeit vom ZfKD mithilfe eines Modells geschätzt. Die Inzidenzen werden mithilfe eines gemischten Poisson-Regressionsmodells geschätzt, das die krebsspezifische Mortalität, die Bevölkerungsgröße und das Diagnosejahr berücksichtigt und nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe stratifiziert ist. Abweichungen zwischen den Registern werden durch zufällige Effekte modelliert (67).

Die 5-Jahresprävalenz beschreibt die Anzahl an lebenden Personen zu einem bestimmten Stichtag, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu an Krebs erkrankt sind. Die Prävalenz wird mithilfe der Methode von Pisani, Bray und Parkin aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland sowie den nach Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) bestimmt (68, 69).

Für einen Großteil der Indikationen ist eine Bereitstellung von Daten über eine interaktive, öffentlich zugängliche Datenbankabfrage beim ZfKD möglich. Angaben für Patient:innen mit CLL können derzeit jedoch nicht über diese Datenbank abgefragt werden. Im Folgenden werden daher Daten zur Prävalenz und Inzidenz bei Patient:innen mit CLL (ICD-10 C91.1) des ZfKD, die im Rahmen einer individuellen Anfrage vom RKI bereitgestellt wurden, gezeigt (70). Da die Meldung inzidenter Fälle teilweise zeitverzögert erfolgt, wird die Anzahl inzidenter und prävalenter Patient:innen für das Jahr 2016 vom RKI basierend auf den gemeldeten Daten geschätzt. Die dargestellten Zahlen sind dementsprechend mit Unsicherheiten behaftet.

Sofern mit Daten weitergerechnet wurde, erfolgte dies mit ungerundeten Zahlen in Excel. Die Anzahl der Patient:innen, die im Folgenden dargestellt wird, wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Inzidenz der CLL in Deutschland

Die Inzidenz wurde vom RKI anhand der Anteile an übermittelten CLL-Fällen (ICD-10 C91.1) an allen übermittelten Fällen mit lymphatischen Leukämien (ICD-10 C91) berechnet. Dieser Anteil wurde mit der Anzahl der geschätzten Fälle an lymphatischen Leukämien in den unten aufgeführten Altersgruppen (Tabelle 3-2) multipliziert:

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl Patient:innen mit CLL, übermittelt}}{\text{Anzahl Patient:innen mit lym. Leuk., übermittelt}} \times \text{Anzahl Patient:innen mit lym. Leuk., geschätzt}^a$$

^a geschätzt mittels eines gemischten Poisson-Regressionsmodells, stratifiziert nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Daten zur Inzidenz (ICD-10 C91.1) wurden vom RKI aufgeschlüsselt in unterschiedliche Altersgruppen sowie nach Geschlecht für die Jahre 2011 bis 2016 bereitgestellt (70).

Tabelle 3-2: Altersspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

Altersgruppe in Jahren	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	Gesamt
Inzidenz C91.1	3	4	25	162	632	1.128	1.691	1.449	5.094
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70).									

An einer CLL erkranken vornehmlich ältere Patient:innen. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre (71). Von den insgesamt 5.094 inzidenten Patient:innen im Jahr 2016 entspricht dies einem Anteil von 83,78% Patient:innen, die älter als 60 Jahre sind (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
Inzidenz C91.1	2.084 (40,91)	3.010 (59,09)	5.094
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70).			

Neben den altersspezifischen Unterschieden lassen sich ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede beobachten. In der Gesamtschau erkrankten im Jahr 2016 mit 59,09% mehr Männer als Frauen an einer CLL (Tabelle 3-3).

5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland

Für die 5-Jahresprävalenz wurde zunächst der Anteil der ausgezählten prävalenten CLL-Fälle (ICD-10 C91.1) an allen Leukämien (ICD-10 C91-C95) Ende 2016 berechnet. Dieser Anteil wurde mit den geschätzten Prävalenzen für Leukämien (ICD-10 C91-95) insgesamt multipliziert:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl Patient:innen mit CLL, übermittelt}}{\text{Anzahl Patient:innen mit Leukämie, übermittelt}} \times \text{Anzahl Patient:innen mit Leukämie, geschätzt}^a$$

^a geschätzt mittels eines gemischten Poisson-Regressionsmodells, stratifiziert nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Daten des ZfKD zur Prävalenz der CLL (ICD-10 C91.1) in Deutschland wurden vom RKI als 5-Jahresprävalenz aufgeschlüsselt in unterschiedliche Altersgruppen sowie nach Geschlecht für das Jahr 2016 bereitgestellt.

Tabelle 3-4: Altersspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

Altersgruppe in Jahren	0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahresprävalenz C91.1	322	1.733	4.224	7.194	10.610	24.083
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70).						

Die altersspezifische 5-Jahresprävalenz zeigt, dass lediglich 1,34% der Patient:innen mit CLL in der Altersgruppe der 0 bis 44-Jährigen zu finden sind. Ein Großteil (73,93%) der prävalenten Patient:innen mit CLL im Jahr 2016 war 65 Jahre oder älter. Insgesamt wurde für den Stichtag 31.12.2016 eine 5-Jahresprävalenz von 24.083 Patient:innen geschätzt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland im Jahr 2016

	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
5-Jahresprävalenz C91.1	9.960 (41,36)	14.123 (58,64)	24.083
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70).			

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede ist die Mehrheit der prävalenten Patient:innen mit CLL männlich (58,64%) (Tabelle 3-5).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die familiäre Prädisposition, das Alter sowie die Exposition mit karzinogenen Stoffen werden als Risikofaktoren der CLL diskutiert (1, 15-17, 72). An einer CLL erkranken vor allem ältere Patient:innen (>60 Jahre), die entsprechend den größten Anteil der in Deutschland lebenden Patient:innen mit CLL darstellen (Tabelle 3-2, Tabelle 3-4). Der demografische Wandel besitzt dementsprechend einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Patient:innen mit CLL. Unter Berücksichtigung der steigenden Zahl älterer Menschen wird im Folgenden die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz der CLL in Deutschland für die nächsten fünf Jahre berechnet.

Die Entwicklung der Altersstruktur in Deutschland wurde mithilfe von prognostischen Daten zum Bevölkerungsstand für die Jahre 2019 bis 2025 betrachtet. Diese Daten lassen sich über die Datenbank des Statistischen Bundesamts (Destatis) abrufen (73). Es erfolgten Abfragen aufgeschlüsselt nach Lebensjahren (0 bis >100 Jahre) unter der Annahme einer geringen Steigerung der Lebenserwartung (BEV-Variante 08) sowie einer starken Steigerung der Lebenserwartung (BEV-Variante 09). Aus diesen Daten wurde jeweils der Anteil von Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung ermittelt, um Aussagen zur Entwicklung der Altersstruktur treffen zu können.

Tabelle 3-6: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2025

Jahr	31.12.2019	31.12.2020	31.12.2021	31.12.2022	31.12.2023	31.12.2024	31.12.2025
BEV-VARIANTE-08 Geringe Steigung der Lebenserwartung (G2L1W2)							
insgesamt	83.201.000	83.356.000	83.476.000	83.559.000	83.605.000	83.612.000	83.582.000
<60 Jahre	59.462.000	59.242.000	58.962.000	58.639.000	58.247.000	57.817.000	57.387.000
≥60 Jahre	23.739.000	24.110.000	24.513.000	24.917.000	25.355.000	25.793.000	26.195.000
Anteil ≥60 Jahre	28,53%	28,92%	29,37%	29,82%	30,33%	30,85%	31,34%
jährl. Stei- gerung ^a	0,47%						
BEV-VARIANTE-09 Starke Steigung der Lebenserwartung (G2L3W2)							
insgesamt	83.206.000	83.373.000	83.513.000	83.623.000	83.702.000	83.750.000	83.764.000
<60 Jahre	59.463.000	59.243.000	58.968.000	58.643.000	58.253.000	57.834.000	57.401.000
≥60 Jahre	23.742.000	24.130.000	24.547.000	24.977.000	25.449.000	25.917.000	26.357.000
Anteil ≥60 Jahre	28,53%	28,94%	29,39%	29,87%	30,40%	30,95%	31,47%
jährl. Stei- gerung ^a	0,49%						
a: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Patient:innen ≥60 Jahre an der Gesamtbevölkerung wurde mittels linearer Regression ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (73, 74).							

Mithilfe einer linearen Regression wurde die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung für die beiden Annahmen zur demografischen Entwicklung (BEV-Variante-08 sowie BEV-Variante-09) in den Jahren 2019 bis 2025 ermittelt (Tabelle 3-6). Aus den Berechnungen ergab sich eine untere und obere Grenze für die Altersentwicklung:

Untere Grenze der jährlichen prozentualen Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (BEV-Variante-08): 0,47%

Obere Grenze der jährlichen prozentualen Steigerung des Anteils an Personen ≥60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (BEV-Variante-09): 0,49%

$$\text{Mittlere jährliche prozentuale Steigerung} = \frac{(0,47\%+0,49\%)}{2} = 0,48\%$$

Im Folgenden wurde der Mittelwert der unteren und oberen Grenze der jährlichen prozentualen Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung herangezogen, um Aussagen zur Prognose der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz treffen zu können. Diese Herangehensweise ist mit Unsicherheiten verbunden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass andere Faktoren (z.B. Risikofaktoren, Entwicklung wirksamerer Arzneimittel) einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz haben werden.

Um die Unsicherheit, die mit dem prognostizierten Wert einhergeht, zu berücksichtigen, wurde zudem das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses gibt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95% an:

$$\text{Untere Grenze } p_u = \text{BETAINV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n-k+1 \right)$$

$$\text{Untere Grenze } p_o = \text{BETAINV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k+1; n-k \right)$$

Mit n = Analytestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung (75): 83.166.711), k =Studienwert, $\alpha=0,05$.

Zur Berechnung der Inzidenz sowie 5-Jahresprävalenz wurde die mittlere jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (0,48%) sowie das Clopper-Pearson-Intervall herangezogen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 5-Jahreprävalenz in den Jahren 2016 bis 2025

Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz
2016	5.094 ^a	24.083 ^a
2017	4.979-5.261	23.895-24.505
2018	5.003-5.286	24.010-24.622
2019	5.028-5.311	24.126-24.740
2020	5.052-5.336	24.243-24.858
2021	5.077-5.361	24.360-24.976
2022	5.102-5.386	24.477-25.095
2023	5.126-5.412	24.596-25.215
2024	5.151-5.437	24.714-25.335
2025	5.176-5.463	24.834-25.456

a: Anzahl an Patient:innen gemäß bereitgestellten Daten des ZfKD.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: (70, 74).

Für das Jahr 2020 ergeben sich näherungsweise 5.052 bis 5.336 Neuerkrankungen. Insgesamt ist ein Anstieg der Anzahl inzidenter Patient:innen mit CLL auf 5.176 bis 5.463 Neuerkrankungen im Jahr 2025 zu erwarten.

Die Anzahl prävalenter Patient:innen mit CLL im Jahr 2020 wird auf 24.243 bis 24.858 Patient:innen geschätzt. Bis zum Jahr 2025 ist ein leichter Anstieg auf 24.834 bis 25.456 prävalenter Patient:innen zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	3.642	3.199
<p>a: Anzahl der Patient:innen in GKV und PKV (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,51%). Die Berechnung des GKV-Anteils in Höhe von 87,51% erfolgte unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 83.166.711 Personen sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter von 73.053.000 Personen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (75, 76).</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL. Für diese Patient:innenpopulation hat der G-BA bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation bestimmt. In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Zanubrutinib zieht der G-BA die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patient:innenzahlen heran (77, 78). Auf diese Zahlen bezieht sich der G-BA ebenfalls in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib+Venetoclax (79). Die im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Acalabrutinib bei Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL ermittelte Patient:innenanzahl befindet sich innerhalb der Spanne, die durch den G-BA in den Verfahren zu Zanubrutinib und Ibrutinib+Venetoclax beschlossen wurden (62, 77, 79). Aus Gründen der Transparenz und Konsistenz werden diese Daten nachfolgend erneut dargestellt.

GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für die Grundgesamtheit im Jahr 2019 werden alle nicht vorbehandelten Patient:innen mit CLL herangezogen, für die entsprechend der vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren eine Anzahl von 3.184 Patient:innen angenommen wird (80). Um die Grundgesamtheit aus dem Jahr 2019 für das Jahr 2020 zu approximieren, wurde die in Abschnitt 3.2.3 angenommene mittlere jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung (0,48%) berücksichtigt:

Anzahl an GKV-Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL in 2020:

(Grundgesamtheit in 2019 x mittlere jährliche prozentuale Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung)+Grundgesamtheit in 2019

$$(3.184 \times 0,48\%) + 3.184 = 3.199$$

Es ergibt sich eine Anzahl von 3.199 GKV-Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL im Jahr 2020.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es sind keine Faktoren in der Entstehung der Erkrankung erkennbar, die eine signifikante Veränderung der Prävalenz und Inzidenz erklären könnten. AstraZeneca geht daher davon aus, dass die im vorliegenden Dossier dargestellte Anzahl der Patient:innen innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre weitgehend stabil bleiben wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Zusatznutzen nicht belegt ^a	3.199
<p>a: Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, stellt die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der in den Modulen 4A und B, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation, die der hier dargestellten Zielpopulation entspricht. Für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (Kodierung A) sowie für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab (Kodierung B) liegt folglich eine gemeinsame Zielpopulation vor. Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist anhand der vorliegenden Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) nicht abbildbar ist, stellt die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgt auf Grundlage aktueller Leitlinien sowie Fachpublikationen, die in einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche identifiziert wurden.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten auf Grundlage des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens von Acalabrutinib, welches ZfKD-Daten sowie Daten des Statistischen Bundesamtes heranzieht (62, 70, 73). Die Ermittlung der Größe der Zielpopulation erfolgte anhand von Daten vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren (65, 77, 78, 80-83).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-87.
2. Herishanu Y, Katz BZ, Lipsky A, Wiestner A. Biology of chronic lymphocytic leukemia in different microenvironments: clinical and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):173-206.
3. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
4. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *American journal of hematology*. 2025;100(3):450-80.
5. National Cancer Institute (NCI). Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2025. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
8. AstraZeneca. Krankheitsbild der chronisch-lymphatischen Leukämie. 2025. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: <https://ccl-info.de/krankheitsbild/chronisch-lymphatische-leukaemie/>.
9. 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.
10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
12. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
13. Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, Stefanovski MR, Goettl VM, Smucker KA, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2014;123(8):1207-13.
14. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet*. 2013;206(3):49-62.
15. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015;126(20):2265-73.

16. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2009;94(5):647-53.
17. Law PJ, Berndt SI, Speedy HE, Camp NJ, Sava GP, Skibola CF, et al. Genome-wide association analysis implicates dysregulation of immunity genes in chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Commun*. 2017;8:14175.
18. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3432-8.
19. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:16096.
20. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56.
21. Kaisaeng N, Harpe SE, Carroll NV. Out-of-pocket costs and oral cancer medication discontinuation in the elderly. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2014;20(7):669-75.
22. Hus I, Rolinski J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):361-7.
23. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
25. Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(6):965-72.
26. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Harris NL. Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*: IARC Press; 2001. p. 127-30.
27. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;120(3):538-51.
28. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer*. 2021;1876(1):188556.
29. Mollstedt J, Mansouri L, Rosenquist R. Precision diagnostics in chronic lymphocytic leukemia: Past, present and future. *Front Oncol*. 2023;13:1146486.
30. Delgado J, Doubek M, Baumann T, Kotaskova J, Molica S, Mozas P, et al. Chronic lymphocytic leukemia: A prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPI. *American journal of hematology*. 2017;92(4):375-80.
31. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):329-37.

32. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) Langversion 2.0 AWMF-Registernummer 018-032OL. 2024.
33. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4679-85.
34. Griffin R, Wiedmeier-Nutor JE, Parikh SA, McCabe CE, O'Brien DR, Boddicker NJ, et al. Differential prognosis of single and multiple TP53 abnormalities in high-count MBL and untreated CLL. *Blood advances*. 2023;7(13):3169-79.
35. Knisbacher BA, Lin Z, Hahn CK, Nadeu F, Duran-Ferrer M, Stevenson KE, et al. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nature Genetics*. 2022;54(11):1664-74.
36. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):289-301.
37. Visentin A, Bonaldi L, Rigolin GM, Mauro FR, Martines A, Frezzato F, et al. The complex karyotype landscape in chronic lymphocytic leukemia allows the refinement of the risk of Richter syndrome transformation. *Haematologica*. 2022;107(4):868-76.
38. Caporaso N, Goldin L, Plass C, Calin G, Marti G, Bauer S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia genetics overview. *Br J Haematol*. 2007;139(5):630-4.
39. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(26):1910-6.
40. 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.
41. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoechstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):1859-69.
42. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie). 2021.
44. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687-99.
45. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.

46. 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.
47. Simon F, Ligtvoet R, Bohn J-P, Noesslinger T, Von Tresckow J, Liersch R, et al. Efficacy and Safety of Acalabrutinib Treatment in Very Old (≥ 80 y) and/or Frail Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Primary Endpoint Analysis of the Phase II CLL-Frail Trial. *Blood.* 2024;144(Supplement 1):4618-.
48. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM evidence.* 2022;1(7):EVIDoA2200006.
49. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, 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.
50. Davids MS, Ryan CE, Lampson BL, Ren Y, Tyekucheva S, Fernandes SM, et al. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. *J Clin Oncol.* 2024:Jco2402503.
51. Munir T, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, Pettitt A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *The New England journal of medicine.* 2024;390(4):326-37.
52. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood.* 2019;134(22):1919-28.
53. 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.
54. Galitzia A, Maccaferri M, Mauro FR, Murru R, Marasca R. Chronic Lymphocytic Leukemia: Management of Adverse Events in the Era of Targeted Agents. *Cancers.* 2024;16(11).
55. Brown Jennifer R, Seymour John F, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2025;392(8):748-62.
56. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, et al. Acalabrutinib \pm Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):636-.
57. Deng J, Isik E, Fernandes SM, Brown JR, Letai A, Davids MS. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(10):2075-84.
58. Shah HR, Stephens DM. Is there a role for anti-CD20 antibodies in CLL? *Hematology.* 2021;2021(1):68-75.
59. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine.* 2016;374(4):323-32.

60. Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017;363(2):240-52.
61. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(11):2831-41.
62. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Acalabrutinib (Calquence®). Modul 3 A. Calquence® als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Stand: 01.12.2020. 2020.
63. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
64. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Venetoclax (Venclyxto®). Modul 3 A. Kombinationstherapie mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Stand: 22.11.2018. 2018.
65. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ibrutinib (IMBRUVICA®). Modul 3 A. IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Stand: 30.08.2019. 2019.
66. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Venetoclax (Venclyxto®). Modul 3 A. Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Stand: 03.04.2020. 2020.
67. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Inzidenzschätzung [Stand: 17.12.2019]. 2019. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html.
68. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *International journal of cancer*. 2002;97(1):72-81.
69. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Prävalenzschätzung [Stand: 17.12.2019]. 2019. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschätzung/praevalenzschätzung_node.html.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Daten zur 5-Jahresprävalenz und Inzidenz bei Patienten mit CLL (ICD-10 C91.1). 2020.
71. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
72. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand September 2020. 2020.
73. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2020.
74. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Inzidenz und 5-Jahresprävalenz bei CLL-Patienten. 2020.
75. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand [Stand: 19.06.2020]. 2020.

76. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2020. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax					
1. Jahr (Zyklus 1-13) ^a					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	2x täglich <u>Zyklus 1-13:</u> Tag 1-28	13 Zyklen á 28 Tage 1 Zyklus á 1 Tag	28 (Zyklen 1-13) 1 (Zyklus 14)	365
Venetoclax (Venclyxto®)		<u>Zyklus 1-2:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib 1x täglich <u>Zyklus 3-13:</u> Tag 1-28	11 Zyklen á 28 Tage 1 Zyklus á 1 Tag	28 (Zyklen 3-13) 1 (Zyklus 14)	309
2. Jahr (Zyklus 14) ^a : 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	<u>2x täglich bis Abschluss Zyklus 14:</u> Tag 2-28	1 Zyklus á 28 Tage	27 (Zyklus 14)	27
Venetoclax (Venclyxto®)		<u>1x täglich bis Abschluss Zyklus 14:</u> Tag 2-28	1 Zyklus á 28 Tage	27 (Zyklus 14)	27
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab					
1. Jahr (Zyklus 1-13) ^a					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	2x täglich <u>Zyklus 1-13:</u> Tag 1-28	13 Zyklen á 28 Tage 1 Zyklus á 1 Tag	28 (Zyklen 1-13) 1 (Zyklus 14)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Venetoclax (Venclyxto®)		<u>Zyklus 1:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib <u>Zyklus 2:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib und Obinutuzumab 1x täglich <u>Zyklus 3-13:</u> Tag 1-28	11 Zyklen á 28 Tage 1 Zyklus á 1 Tag	28 (Zyklen 3-13) 1 (Zyklus 14)	309
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		<u>Zyklus 1:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib 1x täglich <u>Zyklus 2:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklus 3-7:</u> Tag 1	6 Zyklen á 28 Tage	4 (Zyklus 2) 1 (Zyklen 3-7)	9
2. Jahr (Zyklus 14) ^a : 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	<u>2x täglich bis Abschluss Zyklus 14:</u> Tag 2-28	1 Zyklen á 28 Tage	27 (Zyklus 14)	27
Venetoclax (Venclyxto®)		<u>1x täglich bis Abschluss Zyklus 14:</u> Tag 2-28	1 Zyklus á 28 Tage	27 (Zyklus 14)	27
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		-	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich, 1x täglich	365 Tage	1	365
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich, 1x täglich	365 Tage	1	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		1x täglich <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6 Zyklen á 28 Tage	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklen 2-6)	9
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	1x täglich <u>Zyklus 1:</u> Tag 22-28 <u>Zyklus 2-12:</u> Tag 1-28	12 Zyklen á 28 Tage	7 (Zyklus 1) 28 (Zyklen 2-12)	315
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		1x täglich <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1	6 Zyklen á 28 Tage	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklen 2-6)	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Venetoclax in Kombination Ibrutinib					
1. Jahr (Zyklus 1-13) ^a					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	<u>Zyklus 1-3:</u> Lediglich Gabe von Ibrutinib 1x täglich <u>Zyklus 4-13 (+1 Tag Zyklus 14):</u> Tag 1-28	10 Zyklen á 28 Tage	28 (Zyklus 4-13) 1 (1. Tag Zyklus 14)	281
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		Kontinuierlich, 1x täglich	365 Tage	1	365
2. Jahr (Zyklus 14-15) ^a					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	1x täglich <u>Zyklus 14-15:</u> Tag 1-28	2 Zyklen á 28 Tage	27 (Tage 2-28 Zyklus 14) 28 (Zyklus 5)	55
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		Kontinuierlich, 1x täglich	365 Tage	1	55
Acalabrutinib					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich, 2x täglich	365 Tage	1	365
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich, 2x täglich	365 Tage	1	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		<u>Zyklus 1:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib 1x täglich <u>Zyklus 2:</u> Tag 1, 2, 8 und 15 <u>Zyklus 3-7:</u> Tag 1	6 Zyklen á 28 Tage	4 (Zyklus 2) 1 (Zyklen 3-7)	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zanubrutinib					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Kontinuierlich, 1x oder 2x täglich	365 Tage	1	365
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Ein Zyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen und Behandlungsdauer wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und werden entsprechend dargestellt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sind der entsprechenden Fachinformation entnommen. Wenn sich aus der Fachinformation der Behandlungsmodus nicht ableiten lässt, wurden die Tragenden Gründe des G-BA der entsprechenden Wirkstoffkombinationen herangezogen. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab ist auf 14 Zyklen begrenzt und somit innerhalb des zweiten Behandlungsjahres beendet. Daher werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für einen Zeitraum von zwei Jahren dargestellt. Bei den zVT wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax

Die Behandlung mit Acalabrutinib innerhalb der Kombination mit Venetoclax erfolgt zweimal täglich ca. alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von jeweils 100 mg oral. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden oder über einen Zeitraum von maximal 14 Zyklen verabreicht werden (ein Zyklus umfasst 28 Tage). Bei einer Behandlungsdauer von 14 Zyklen ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 365 Tage und im zweiten Behandlungsjahr 27 Tage. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer begrenzt ist, ergibt sich im Anschluss an die insgesamt 14 Behandlungszyklen keine weitere Behandlung (1).

Der Kombinationspartner Venetoclax wird oral einmal täglich verabreicht. Die Gabe beginnt an Tag 1 von Zyklus 3, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird. In der ersten Woche beträgt die Dosierung 20 mg und in der zweiten Woche 50 mg. In den nachfolgenden Wochen erfolgt jeweils eine wöchentliche Verdopplung der Tagesdosis bis zum Erreichen der Maximaldosis von 400 mg. Ab Tag 8 Zyklus 4 bis Zyklus 14 wird Venetoclax dann täglich mit einer Dosierung von 400 mg verabreicht. Diesem Behandlungsschema folgend ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 309 Behandlungstage und im zweiten Behandlungsjahr 27 Tage. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer begrenzt ist, ergibt sich im Anschluss an die insgesamt zwölf Behandlungszyklen keine weitere Behandlung (2).

Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab

Die Behandlung mit Acalabrutinib innerhalb der Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgt zweimal täglich ca. alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von jeweils 100 mg oral. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden oder über einen Zeitraum von maximal 14 Zyklen (ein Zyklus umfasst 28 Tage) verabreicht werden. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Zyklen ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 365 Tage und im zweiten Behandlungsjahr 27 Tage. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer begrenzt ist, ergibt sich im Anschluss an die insgesamt 14 Behandlungszyklen keine weitere Behandlung (1).

Der Kombinationspartner Venetoclax wird oral einmal täglich verabreicht. Die Gabe beginnt an Tag 1 von Zyklus 3, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird. In der ersten Woche beträgt die Dosierung 20 mg und in der zweiten Woche 50 mg. In den nachfolgenden Wochen erfolgt jeweils eine wöchentliche Verdopplung der Tagesdosis bis zum Erreichen der Maximaldosis von 400 mg. Ab Tag 8 Zyklus 4 bis Zyklus 14 wird Venetoclax dann täglich mit einer Dosierung von 400 mg verabreicht. Diesem Behandlungsschema folgend ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 309 Behandlungstage und im zweiten Behandlungsjahr 27 Tage. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer begrenzt ist, ergibt sich im Anschluss an die insgesamt zwölf Behandlungszyklen keine weitere Behandlung (2).

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird beginnend an Tag 1 im Zyklus 2 für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage i.v. verabreicht. Die erste Dosis von 1.000 mg wird zunächst an Tag 1 und 2 gesplittet (100 mg Tag 1; 900 mg Tag 2). Weitere Dosen á 1.000 mg folgen an Tag 8 und 15 des zweiten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 (3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

Die Behandlung mit Ibrutinib erfolgt einmal täglich mit einer Dosierung von 420 mg oral. Die Behandlung mit Ibrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden (4).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Die Behandlung mit Ibrutinib in der Kombination mit Obinutuzumab erfolgt einmal täglich mit einer Dosierung von 420 mg oral. Die Behandlung mit Ibrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. Bei der Anwendung von Ibrutinib in Kombination mit einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, Ibrutinib vor der Anti-CD20-Therapie anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird (4).

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird beginnend an Tag 1 im Zyklus 1 für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage i.v. verabreicht. Im ersten Zyklus wird die Dosis von 1.000 mg zunächst an Tag 1 und 2 gesplittet (100 mg Tag 1, 900 mg Tag 2). Weitere Dosen á 1.000 mg folgen an Tag 8 und 15 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 (3, 5).

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Die Behandlung mit Venetoclax in der Kombination mit Obinutuzumab erfolgt oral einmal täglich. Sie beginnt an Tag 22 von Zyklus 1, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird. In der ersten Woche beträgt die Dosierung 20 mg und in der zweiten Woche 50 mg. In den nachfolgenden Wochen erfolgt jeweils eine wöchentliche Verdopplung der Tagesdosis bis zum Erreichen der Maximaldosis von 400 mg. Ab Zyklus 3 bis 12 wird Venetoclax dann täglich mit einer Dosierung von 400 mg verabreicht (2).

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird beginnend an Tag 1 im Zyklus 1 für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage i.v. verabreicht. Im ersten Zyklus wird die Dosis von 1.000 mg zunächst an Tag 1 und 2 gesplittet (100 mg Tag 1, 900 mg Tag 2). Weitere Dosen á 1.000 mg folgen an Tag 8 und 15 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 (2).

Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Die Behandlung mit Venetoclax in der Kombination mit Ibrutinib erfolgt oral einmal täglich. Sie beginnt an Tag 1 von Zyklus 4, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird. In der ersten Woche beträgt die Dosierung 20 mg und in der zweiten Woche 50 mg. In den nachfolgenden Wochen erfolgt jeweils eine wöchentliche Verdopplung der Tagesdosis bis zum Erreichen der Maximaldosis von 400 mg. Ab Zyklus 4 bis 12 wird Venetoclax dann täglich mit einer Dosierung von 400 mg verabreicht (2).

Der Kombinationspartner Ibrutinib wird beginnend an Tag 1 im Zyklus 1 für 15 Behandlungszyklen à 28 Tage verabreicht. Die Behandlung mit Ibrutinib erfolgt einmal täglich mit einer Dosierung von 420 mg oral (4).

Acalabrutinib

Die Behandlung mit Acalabrutinib als Monotherapie erfolgt kontinuierlich. Acalabrutinib wird zweimal täglich ca. alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von jeweils 100 mg oral verabreicht. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (1).

Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Die Behandlung mit Acalabrutinib in der Kombination mit Obinutuzumab erfolgt kontinuierlich. Acalabrutinib wird zweimal täglich ca. alle zwölf Stunden mit einer Dosierung von jeweils 100 mg oral verabreicht. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (1).

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird beginnend an Tag 1 im Zyklus 2 für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage i.v. verabreicht. Im zweiten Zyklus wird die Dosis von 1.000 mg zunächst an Tag 1 und 2 gesplittet (100 mg Tag 1, 900 mg Tag 2). Weitere Dosen á 1.000 mg folgen an Tag 8 und 15 des zweiten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 (3, 6).

Zanubrutinib

Die Behandlung mit Zanubrutinib als Monotherapie erfolgt kontinuierlich. Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg oral. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln á 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln á 80 mg) eingenommen werden. Die Behandlung mit Zanubrutinib sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden (7).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax				
1. Jahr (Zyklus 1-13) ^a				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	2x 100 mg täglich	73.000 mg
Venetoclax (Venclyxto®)		309	<u>Zyklus 1-2:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib 1x täglich <u>Zyklus 3:</u> Tag 1-7 20 mg <u>Zyklus 3:</u> Tag 8-14 50 mg <u>Zyklus 3:</u> Tag 15-21 100 mg <u>Zyklus 3:</u> Tag 22-28 200 mg <u>Ab Zyklus 4:</u> Tag 1-28: 400 mg	114.990 mg
2. Jahr (Zyklus 14) ^a : 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	27	2x 100 mg täglich bis Abschluss Zyklus 14	5.400 mg
Venetoclax (Venclyxto®)		27	400 mg täglich bis Abschluss Zyklus 14	10.800 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab				
1. Jahr (Zyklus 1-13) ^a				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	2x 100 mg täglich	73.000 mg
Venetoclax (Venclyxto®)		309	<u>Zyklus 1:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib <u>Zyklus 2:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib und Obinutuzumab 1x täglich <u>Zyklus 3:</u> Tag 1-7 20 mg <u>Zyklus 3:</u> Tag 8-14 50 mg <u>Zyklus 3:</u> Tag 15-21 100 mg <u>Zyklus 3:</u> Tag 22-28 200 mg <u>Ab Zyklus 4:</u> Tag 1-28: 400 mg	114.990 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		9	<u>Zyklus 1:</u> Lediglich Gabe von Acalabrutinib 1x täglich <u>Zyklus 2:</u> Tag 1 100 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 2 900 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 8 und 15 1.000 mg <u>Zyklus 3-7:</u> Tag 1 1.000 mg	8.000 mg
2. Jahr (Zyklus 14) ^a : 27 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	27	2x 100 mg täglich bis Abschluss Zyklus 14	5.400 mg
Venetoclax (Venclyxto®)		27	400 mg täglich bis Abschluss Zyklus 14	10.800 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	1x 420 mg täglich	153.300 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	1x 420 mg täglich	153.300 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		9	1x täglich <u>Zyklus 1:</u> Tag 1 100 mg <u>Zyklus 1:</u> Tag 2 900 mg <u>Zyklus 1:</u> Tag 8 und 15 1.000 mg <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1 1.000 mg	8.000 mg
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	315	1x täglich <u>Zyklus 1:</u> Tag 22-28 20 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 1-7 50 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 8-14 100 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 15-21 200 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 22-28 400 mg <u>Zyklus 3-12:</u> Tag 1-28: 400 mg	117.390 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Obinituzumab (Gazyvaro®)		9	1x täglich <u>Zyklus 1:</u> Tag 1 100 mg <u>Zyklus 1:</u> Tag 2 900 mg <u>Zyklus 1:</u> Tag 8 und 15 1.000 mg <u>Zyklus 2-6:</u> Tag 1 1.000 mg	8.000 mg
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib				
1. Jahr (Zyklus 1-13) ^a				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	281	<u>Zyklus 1-3:</u> Lediglich Gabe von Ibrutinib 1x täglich <u>Zyklus 4:</u> Tag 1-7 20 mg <u>Zyklus 4:</u> Tag 8-14 50 mg <u>Zyklus 4:</u> Tag 15-21 100 mg <u>Zyklus 4:</u> Tag 22-28 200 mg <u>Ab Zyklus 5:</u> Tag 1-28: 400 mg	103.790 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		365	1x 420 mg täglich	153.300 mg
2. Jahr (Zyklus 14-15) ^a : 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	55	1x 400 mg täglich	22.000 mg
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		55	1x 420 mg täglich	23.100 mg
Acalabrutinib				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	2x 100 mg täglich	73.000 mg
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	2x 100 mg täglich	73.000 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		9	1x täglich <u>Zyklus 2:</u> Tag 1 100 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 2 900 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 8 und 15 1.000 mg <u>Zyklus 3-7:</u> Tag 1 1.000 mg	8.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zanubrutinib				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	365	1x 320 mg oder 2x 160 mg täglich	116.800 mg
<p>a: Ein Zyklus umfasst 28 Tage. b: Zur Berechnung des Verbrauchs nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche werden die Angaben des Mikrozensus 2018 herangezogen, nach dem die durchschnittliche Körpergröße bei 1,725 m und das durchschnittliche Körpergewicht bei 77,70 kg lag (8). Die Berechnung erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al. 1916 (9). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen der in Tabelle 3-11 genannten Arzneimittel (1-4, 7), sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen der vorangegangenen Nutzenbewertungen (5, 6, 10). Für den Jahresverbrauch pro Patient:in wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm (mg) multipliziert. Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (11).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Filmtabletten 60 Stk. PZN 18063573 6.181,12 €	6.179,35 [1,77 ^a]
Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448757 86,99 €	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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Venclyxto® (AbbVie) 50 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448786 200,49 €	198,72 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 360 Stk. PZN 18320202 18.921,18 €	18.919,41 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448800 768,00 €	766,23 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 €	387,90 [1,77 ^a]
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Filmtabletten 60 Stk. PZN 18063573 6.181,12 €	6.179,35 [1,77 ^a]
Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448757 86,99 €	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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Venclyxto® (AbbVie) 50 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448786 200,49 €	198,72 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 360 Stk. PZN 18320202 18.921,18 €	18.919,41 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448800 768,00 €	766,23 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 €	387,90 [1,77 ^a]
Obinutuzumab	Gazyvaro® (Roche) 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Stk. PZN 10048686 2.649,25 €	2.499,47 [1,77 ^a ; 148,01 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ibrutinib		
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag) 420 mg Filmtabletten 28 Stk. PZN 14332898 5.772,89 €	5.771,12 [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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag) 420 mg Filmtabletten 28 Stk. PZN 14332898 5.772,89 €	5.771,12 [1,77 ^a]
Obinutuzumab	Gazyvaro® (Roche) 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Stk. PZN 10048686 2.649,25 €	2.499,47 [1,77 ^a ; 148,01 ^b]
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab		
Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448757 86,99 €	85,22 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 50 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448786 200,49 €	198,72 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 360 Stk. PZN 18320202 18.921,18 €	18.919,41 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448800 768,00 €	766,23 [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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 €	387,90 [1,77 ^a]
Obinutuzumab	Gazyvaro® (Roche) 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Stk. PZN 10048686 2.649,25 €	2.499,47 [1,77 ^a ; 148,01 ^b]
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib		
Venetoclax	Venclyxto® (AbbVie) 10 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448757 86,99 €	85,22 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 50 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448786 200,49 €	198,72 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 360 Stk. PZN 18320202 18.921,18 €	18.919,41 [1,77 ^a]
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 14 Stk. PZN 12448800 768,00 €	766,23 [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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Venclyxto® (AbbVie) 100 mg Filmtabletten 7 Stk. PZN 12448792 389,67 €	387,90 [1,77 ^a]
Ibrutinib	Imbruvica® (Janssen-Cilag) 420 mg Filmtabletten 28 Stk. PZN 14332898 5.772,89 €	5.771,12 [1,77 ^a]
Acalabrutinib		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Filmtabletten 60 Stk. PZN 18063573 6.181,12 €	6.179,35 [1,77 ^a]
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		
Acalabrutinib	Calquence® (AstraZeneca) 100 mg Filmtabletten 60 Stk. PZN 18063573 6.181,12 €	6.179,35 [1,77 ^a]
Obinutuzumab	Gazyvaro® (Roche) 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Stk. PZN 10048686 2.649,25 €	2.499,47 [1,77 ^a ; 148,01 ^b]

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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zanubrutinib		
Zanubrutinib	Brukinsa® (BeiGene) 80 mg Hartkapseln 120 Stk. PZN 17507588 5.534,08 €	5.532,31 [1,77 ^a]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V. b: Rabatt nach § 130a SGB V. Stand: 15.05.2025 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) entnommen (12). 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 (13).

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (11).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Venetoclax (Venclyxto®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Venetoclax (Venclxyto®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	9
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	8		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	9
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	8

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächen-antigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	9
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	9
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Acalabrutinib				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	1x vor Beginn der Therapie ^a	1 ^a
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	1x pro Zyklus	9
Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	1x pro Zyklus	9		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	1x pro Zyklus	9
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	8
Zanubrutinib				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	1x vor Beginn der Therapie	1
		Hepatitis B-Antikörper Status	1x vor Beginn der Therapie	1
a: Diese Leistung wird nur einmal pro Kombinationstherapie abgerechnet. Die Darstellung bei beiden Kombinationspartnern erfolgt zur Verdeutlichung der wirkstoffspezifischen zusätzlichen GKV-Leistungen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben der Tabelle 3-13 stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (1-4, 7) sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungen (5, 6, 10, 14).

Acalabrutinib

Gemäß Fachinformation ist vor Behandlung mit Acalabrutinib der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann (1).

Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Obinutuzumab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab veranschlagt.

Obinutuzumab

Bei Verwendung von Obinutuzumab kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status (3).

Vor der Behandlung mit Obinutuzumab sollte immer eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erfolgen. Beispielhaft werden hier die Kosten für das Kortikosteroid Dexamethason (à 20 mg), das Antipyretikum Paracetamol (à 1.000 mg) und das Antihistaminikum Dimetinden (à 1 mg/10 kg) in Anlehnung an die Tragenden Gründe zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab vom 03.06.2021 veranschlagt (6).

Ibrutinib

Bei Verwendung von Ibrutinib kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status (4).

Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Obinutuzumab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Ibrutinib und Obinutuzumab veranschlagt.

Zanubrutinib

Bei Verwendung von Zanubrutinib kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status (7).

Hilfstaxe

Zusätzlich fallen pro Wirkstoff und Infusion möglicherweise zusätzliche Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (15). Für Obinutuzumab werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status GOP: 32781	5,06
Hepatitis B-Antikörper-Status GOP: 32614	5,43
Prämedikation Kortikosteroide z.B. Dexamethason 20 mg Dexamethason Acis 4 mg Injektionslösung, PZN 02592074	1,47
Prämedikation Antipyretikum z.B. Paracetamol 1.000 mg Paracetamol ratiopharm 1.000 mg Tabletten, PZN 09263936	0,30
Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück, PZN 14039916	6,98
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-14 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (12, 15, 16).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
Venetoclax (Venclyxto®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
Venetoclax (Venclyxto®)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status ^a	- ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	- ^a
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	73,55
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	69,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ibrutinib			
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ^b	- ^b
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	73,55
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	69,80
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab			
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	73,55
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	69,80
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib			
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
Acalabrutinib			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab			
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status ^a	- ^a
		Hepatitis B-Antikörper Status ^a	- ^a
		Prämedikation Kortikosteroid z.B. Dexamethason	73,55
		Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden	69,80
		Prämedikation Antipyretika z.B. Paracetamol	3,01
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00
Zanubrutinib			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	HBV-Test Hepatitis B- Oberflächenantigen- Status	5,06
		Hepatitis B-Antikörper Status	5,43
<p>a: Gemäß Fachinformation ist vor Behandlung mit Obinutuzumab der HBV-Status zu ermitteln, da es zu einer Reaktivierung des Virus kommen kann. Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Acalabrutinib zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab veranschlagt.</p> <p>b: Bei Verwendung von Ibrutinib kann es gemäß Fachinformation zu einer Hepatitis B-Reaktivierung kommen. Daher ist vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HBV durchzuführen, und zwar mindestens in Form des Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status und des Hepatitis B-Core-Antikörper-Status. Der HBV-Status ist ebenfalls vor einer Behandlung mit Obinutuzumab zu bestimmen und wird im vorliegenden Dossier nur einmalig für die Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab veranschlagt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

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					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	80.331,55	10,49	Keine	80.342,04
Venetoclax (Venclyxto®)		67.003,16	Keine	Keine	67.003,16
		Summe: 147.334,71	Summe: 10,49	Summe: -	Summe: 147.345,20
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®)		5.751,51	Keine	Keine	5.751,51
		Summe: 11.930,86	Summe: -	Summe: -	Summe: 11.930,86
Gesamtkosten 1. und 2. Jahr		159.265,57	10,49	-	159.276,06

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab					
1. Jahr					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	80.331,55	10,49	Keine	80.342,04
Venetoclax (Venclyxto®)		67.003,16	Keine	Keine	67.003,16
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76	146,36	800,00	20.942,12
		Summe: 167.330,47	Summe: 156,85	Summe: 800,00	Summe: 168.287,32
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®)		5.751,51	Keine	Keine	5.751,51
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		-	-	-	-
		Summe: 11.930,86	Summe: -	Summe: -	Summe: 11.930,86
Gesamtkosten 1. und 2. Jahr		179.261,33	156,85	800,00	180.218,18
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	75.230,67	10,49	Keine	75.241,16

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Ibrutinib (IMBRUVICA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	75.230,67	10,49	Keine	75.241,16
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76	146,36	800,00	20.942,12
		Summe: 95.226,43	Summe: 156,85	Summe: 800,00	Summe: 96.183,28
Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter 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
Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib					
1. Jahr					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	60.873,32	Keine	Keine	60.873,32
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		80.795,68	10,49	Keine	80.806,17
		Summe: 141.669,00	Summe: 10,49	Summe: Keine	Summe: 141.679,49
2. Jahr: 55 Behandlungstage, im Anschluss endet die Therapie (zeitlich begrenzte Therapie)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	11.881,35	Keine	Keine	11.881,35
Ibrutinib (IMBRUVICA®)		5.771,12	Keine	Keine	5.771,12
		Summe: 17.652,47	Summe: Keine	Summe: Keine	Summe: 17.652,47
Gesamtkosten 1. und 2. Jahr		159.321,47	10,49	Keine	159.331,96
Acalabrutinib					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	75.182,09	10,49	Keine	75.192,58

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 Obinutuzumab					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	75.182,09	10,49	Keine	75.192,58
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76	146,36	800,00	20.942,12
		Summe: 95.177,85	Summe: 156,85	Summe: 800,00	Summe: 96.134,70
Zanubrutinib					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	67.309,77	10,49	Keine	67.320,26
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation in Deutschland

In Deutschland stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL zur Verfügung. Häufig werden in der Erstlinientherapie spezifische Inhibitoren beteiligter Signalwege eingesetzt. Die Wahl der Therapie hängt vom Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten sowie zytogenetischen Faktoren und Bedürfnissen der Patient:innen ab.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Acalabrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Acalabrutinib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Calquence® ist Acalabrutinib bei Patient:innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert (1).

Marktanteil (ambulant/stationär)

Die Therapie mit Acalabrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der vergleichsweise indolenten Erkrankung, der guten Verträglichkeit sowie der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patient:innen im ambulanten Sektor versorgt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der fehlenden Möglichkeiten für die valide, quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kann keine Aussage über deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen (1-4, 7), sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen vorangegangener Nutzenbewertungen (10, 14, 17) entnommen.

Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2025) (12), der Arzneimittelpreisverordnung (18) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (13). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (16). Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (15).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [Stand: September 2024]. 2024.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2024]. 2024.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: Februar 2025]. 2024.
5. 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.
6. 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 Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie). 2021.
7. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln [Stand: April 2024]. 2024.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2021. 2023. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
9. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
10. 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.
11. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
12. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.05.2025]. 2025. Aufgerufen am: 15.05.2025. Verfügbar unter: Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

13. 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: 05.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
14. 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) Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 2023.
15. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 15. Oktober 2024. 2024.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025). 2025.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie). 2021.
18. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Produktinformation wurden der Fachinformation zu Calquence® entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtosis 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.

Dosisanpassungen

Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen von Calquence aufgrund von Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 bei Patienten, die Calquence als Monotherapie und Calquence in Kombination mit Obinutuzumab erhalten, sind Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkungen	Dosisanpassung (Anfangsdosis = 100 mg ca. alle 12 Stunden)
Thrombozytopenie des Grades 3 mit Blutungen, Thrombozytopenie des Grades 4 oder Neutropenie des Grades 4, die länger als 7 Tage andauert nichthämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder höher	zum ersten oder zweiten Mal	Unterbrechung der Calquence-Behandlung. Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Calquence ca. alle 12 Stunden fortgesetzt werden.
	zum dritten Mal	Unterbrechung der Calquence-Behandlung. Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit reduzierter Dosierungshäufigkeit, mit 100 mg Calquence einmal täglich, fortgesetzt werden.
	zum vierten Mal	Absetzen der Calquence-Behandlung
*Einstufung der Nebenwirkungen gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Nebenwirkungen), Version 4.03, des National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Anwendung von Calquence mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind in Tabelle 3-18 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-18: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren

	Gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln	Anwendungsempfehlungen für Calquence
CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Wenn diese Inhibitoren kurzzeitig angewendet werden (z. B. Antiinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden.
	Mäßig starke CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung. Patienten sollten engmaschig in Bezug auf Nebenwirkungen überwacht werden, wenn sie gleichzeitig mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren einnehmen.
	Schwache CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung.
CYP3A-Induktoren	Starke CYP3A-Induktoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Acalabrutinib-Tabletten können gleichzeitig mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida) eingenommen werden, im Gegensatz zu Acalabrutinib-Kapseln, die bei gleichzeitiger Einnahme mit säurereduzierenden Wirkstoffen eine verminderte Aufnahme zeigen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Versäumte Einnahme

Wenn ein Patient eine Calquence-Dosis um mehr als 3 Stunden versäumt hat, sollte dem Patienten die Anweisung gegeben werden, die nächste Dosis planmäßig einzunehmen. Es darf nicht die doppelte Calquence-Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In klinischen Studien mit Calquence wurden Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance größer als 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Stadium A, Child-Pugh-Stadium B oder Gesamtbilirubin zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normwertes [*upper limit of normal*, ULN] und beliebiger AST). 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 (Child-Pugh-Stadium C oder Gesamtbilirubin >3 -Fache des ULN und beliebiger AST) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Schwere Herzerkrankung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calquence bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Calquence ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Tabletten dürfen nicht zerkaut, zerstoßen, aufgelöst oder geteilt werden.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Blutungen***

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Der Mechanismus für die Blutungsereignisse ist nicht vollständig geklärt.

Patienten, die antithrombotische Wirkstoffe erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. 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.

Infektionen

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 Leukoencephalopathien (PML) traten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Virus-Reaktivierung

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. Wenn Zweifel bestehen, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und entsprechende diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML, einschließlich einer MRT-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf JC-Virus-DNA und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

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.

Zytopenien

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sekundär auftretende Primärtumoren

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern/-flattern trat bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. 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 (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2 der Fachinformation). 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.

Tumorlyse-Syndrom

Im Rahmen der Calquence-Therapie wurde über Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. 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.

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Calquence kann zu einer gesteigerten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für eine Toxizität führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem Risiko mangelnder Wirksamkeit führen. 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos mangelnder Wirksamkeit vermieden werden.

Calquence enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit werden hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Enzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Beide Substanzen sind Substrate des P-gp und des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib erhöhen können***CYP3A-/P-gp-Inhibitoren***

Eine gleichzeitige Anwendung von einem starken CYP3A-/P-gp-Inhibitor (200 mg Itraconazol einmal täglich für 5 Tage) erhöhte die C_{\max} und AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden (n = 17) um das 3,9- bzw. 5,0-Fache.

Eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls die starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Conivaptan, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ritonavir, Telaprevir, Posaconazol, Voriconazol) kurzzeitig angewendet werden, sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Gabe moderater CYP3A4-Inhibitoren (400 mg Fluconazol als Einzeldosis oder 200 mg Isavuconazol in wiederholter Dosis für 5 Tage) erhöhte bei gesunden Probanden die C_{\max} und die AUC von Acalabrutinib um das 1,4-Fache bis 2-Fache, wohingegen die C_{\max} und die AUC des aktiven Metaboliten ACP-5862 um das 0,65-Fache bis 0,88-Fache bezogen auf die alleinige Gabe von Acalabrutinib abnahmen. In Kombination mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib verringern können***CYP3A-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (600 mg Rifampicin einmal täglich für 9 Tage) verringerte die C_{\max} und AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden (n = 24) um 68 % bzw. 77 %.

Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit starker Induktion der CYP3A-Aktivität (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, welches möglicherweise die Plasmakonzentration von Acalabrutinib unvorhersehbar senken kann, sollte vermieden werden.

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Acalabrutinib beobachtet, wenn eine Tablette mit 100 mg Acalabrutinib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor (Rabeprazol 20 mg zweimal täglich für 3 Tage) eingenommen wurde. Acalabrutinib-Tabletten können gleichzeitig mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida) eingenommen werden, im Gegensatz zu Acalabrutinib-Kapseln, die bei gleichzeitiger Einnahme mit säurereduzierenden Wirkstoffen eine verminderte Aufnahme zeigen.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Calquence verändert werden können***CYP3A-Substrate***

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Acalabrutinib ein Inhibitor von CYP3A4 auf Darmebene ist und die Exposition von CYP3A4-Substraten, die empfindlich auf den CYP3A-Stoffwechsel im Darm reagieren, erhöhen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Acalabrutinib zusammen mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Cyclosporin, Ergotamin, Pimozid) angewendet wird.

Auswirkungen von Acalabrutinib auf CYP1A2-Substrate

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Acalabrutinib CYP1A2 induziert. Die gleichzeitige Anwendung von Acalabrutinib und CYP1A2-Substraten (z. B. Theophyllin, Koffein) kann zur Verringerung der Exposition dieser Substrate führen.

Auswirkungen von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten ACP-5862 auf Arzneimitteltransportsysteme

Acalabrutinib erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewandeter BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat) durch Inhibition von BCRP im Darm (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Um die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen im Verdauungstrakt zu verringern, sollten oral verabreichte BCRP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Methotrexat, mindestens 6 Stunden vor oder nach Acalabrutinib eingenommen werden.

ACP-5862 erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewandeter MATE1-Substrate (z. B. Metformin) durch eine Inhibition von MATE1 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von MATE1 abhängt (z. B. Metformin), sollten auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit infolge einer erhöhten Exposition gegenüber dem Begleitmedikament während der Anwendung von Calquence überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur unzureichende Daten zur Anwendung von Acalabrutinib bei schwangeren Frauen vor. Auf Grundlage von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann ein Risiko für den Fötus durch eine Acalabrutinib-Exposition während der Schwangerschaft bestehen. Dystokie (schwieriger oder langwieriger Geburtsverlauf) wurde in einer Studie an Ratten beobachtet und die Verabreichung an trächtige Kaninchen war mit einem verminderten fötalen Wachstum verbunden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Calquence sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Acalabrutinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acalabrutinib beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Daten darüber vor, ob sich Acalabrutinib auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion auswirkt. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit fanden sich in der Milch laktierender Ratten. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillenden Müttern wird geraten, während der Behandlung mit Calquence und 2 Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Calquence auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer nicht klinischen Studie mit Acalabrutinib an männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Calquence hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Acalabrutinib wurde jedoch über Fatigue und Schwindel berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Calquence® führen aus (2):

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR zu Calquence® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden daher dem Anhang IID der EPAR-Produktinformation zu Calquence® entnommen (2):

„[...]“

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

[...]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
Blutung mit oder ohne Bezug zu Thrombozytopenie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Schwere Infektionen mit oder ohne Bezug zu Neutropenie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Zweites primäres Malignom	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Vorhofflimmern/-flattern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 und 4.8
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Keine
Lebertoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2
Langzeitsicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3).	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Produktinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation, dem EPAR sowie der EPAR-Produktinformation von Calquence® entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Calquence® (Acalabrutinib). 0000.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) of Calquence. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	HBV-Test Hepatitis B-Oberflächenantigen-Status	„Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)“	ja
2	Hepatitis B-Antikörper-Status	„Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)“	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juni 2025

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Die in Tabelle 3-20 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 2. Quartal 2025 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025). 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.