

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

Addendum zum Projekt A25-85
(Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)



Projekt: G25-35

Version: 1.0

Stand: 27.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2143

DOI: 10.60584/G25-35

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax) – Addendum zum Projekt A25-85

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.11.2025

Interne Projektnummer

G25-35

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-35>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitievorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax); Addendum zum Projekt A25-85 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-35>.

Schlagwörter

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

Keywords

Acalabrutinib, Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Epidemiology

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christopher Kunigkeit
- Dorothee Ehlert
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.11.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-85 (Acalabrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Acalabrutinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.10.2025 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Das vorliegende Verfahren bezieht sich auf die Anwendung von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) [4].

Der pU ermittelt im Rahmen seiner Stellungnahme [2] eine neue Untergrenze für die GKV-Zielpopulation. Seine Angabe aus dem zugehörigen Dossier (3199 Patientinnen und Patienten) [3] sieht er als Obergrenze an.

Für die neue Untergrenze stützt sich der pU auf eine individuelle Anfrage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI), die ihm zufolge erst nach Einreichung des Dossiers zur Verfügung standen. Die Anfrage bezieht sich auf den klinischen Datensatz des ZfKD (Stand: 24.06.2025) [5], der ab dem Diagnosejahr 2020 zur Verfügung steht und Informationen zum Krankheitsverlauf und detaillierte Angaben zur Therapie (tumorbezogene Operationen, Strahlentherapie, systemische Therapie) umfasst. Der klinische Datensatz geht auf eine Anpassung des Bundeskrebsregisterdatengesetzes im August 2021 zurück und soll mittelfristig den rein epidemiologischen Datensatz ablösen [6,7].

Beschreibung des neuen Vorgehens

Der pU ermittelt die neue Untergrenze über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CLL in den Jahren 2020 bis 2023	19 901
2	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren bei Diagnose	19 901
3	Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung im Jahr 2023	1163
4	Vorausberechnung für das Jahr 2025	1163
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (89,1 %)	1036

a. Angaben des pU

CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CLL in den Jahren 2020 bis 2023

Im 1. Schritt beinhaltet das Vorgehen des pU die Identifikation aller Patientinnen und Patienten aus dem klinischen Datensatz des ZfKD mit neu diagnostizierter CLL (C91.1 gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) aus dem Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2023. Dies sei der maximal verfügbare Zeitraum, da es sich bei dem Jahr 2023 um das jüngste verfügbare Datenjahr handele. Der pU gibt an, dass die Datenbank des ZfKD mit Bezug auf den betrachteten Zeitraum eine Anzahl von 19 901 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CLL umfasst [5].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren bei Diagnose

Der pU beschreibt, dass entsprechend der zugelassenen Indikation [4] die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten zu bestimmen ist. Die aus Schritt 2 resultierende Anzahl unterscheide sich jedoch nicht von der Anzahl aus Schritt 1.

Somit ergibt sich in Schritt 2 ebenfalls eine Anzahl von 19 901 Erwachsenen mit neu diagnostizierter CLL in den Jahren 2020 bis 2023 [5].

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung im Jahr 2023

Anschließend erfolgt eine Eingrenzung der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2020 bis 2023 auf diejenigen, die davon im Jahr 2023 eine Erstlinienbehandlung begonnen haben. Auf Grundlage dieses Kriteriums wurden im klinischen Datensatz des ZfKD 1163 Patientinnen und Patienten [5] identifiziert, die das Ergebnis von Schritt 3 bilden.

Schritt 4: Vorausberechnung für das Jahr 2025

In Schritt 4 führt der pU eine Vorausberechnung für das Jahr 2025 durch. Dazu setzt er die Anzahl von 1163 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 ins Verhältnis zur Bevölkerungszahl in Deutschland im Jahr 2023, woraus eine Anzahl von ca. 1,39 Fällen pro 100 000 Personen resultiert. Dieses Verhältnis überträgt der pU auf die Bevölkerungszahl zum Stichtag 30.06.2025 gemäß der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2022 (83 491 000) [8]. Daraus resultiert ebenfalls eine Anzahl von 1163 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 89,1 % [8,9] eine Anzahl von 1036 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die neu berechnete Anzahl betrachtet der pU als Untergrenze der GKV-Zielpopulation. In Verbindung mit der Angabe aus dem Dossier [3] als Obergrenze geht er davon aus, dass die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 1036 bis 3199 Patientinnen und Patienten umfasst.

Bewertung

Das Vorgehen des pU auf Grundlage des klinischen Datensatzes des ZfKD ist rechnerisch nachvollziehbar. Methodisch ist das Vorgehen zur Bestimmung von CLL-Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie innerhalb eines Jahres grundsätzlich geeignet. Es sind jedoch mehrere Aspekte zu beachten, die insgesamt für eine Unterschätzung der ermittelten Anzahl sprechen und im Folgenden näher beschrieben werden.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CLL in den Jahren 2020 bis 2023

Verglichen mit der vom pU ausgewiesenen Anzahl auf Basis des klinischen Datensatzes des ZfKD, deuten die auf den Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer basierenden Fallzahlen darauf hin, dass die CLL-Inzidenz etwas höher liegen könnte. Der pU weist eine Anzahl von 19 901 Fällen über 4 Jahre aus (entspricht ca. 4975 Fällen pro Jahr). Gemäß einer eigenen Datenbankabfrage beim ZfKD (letzte Aktualisierung 05.09.2024) zur Fallzahl der Inzidenz aller Leukämien (ICD-10 C91–C95) [10] und unter Einbezug eines geschlechtsspezifischen Anteils der CLL an allen Leukämie-Neuerkrankungen (Frauen: 36 %, Männer: 40 %) [11] ergibt sich ab dem Jahr 2020 bis zum aktuellsten verfügbaren Jahr 2022 eine mittlere Anzahl von ca. 5542 CLL-Fällen pro Jahr. Diese Angabe ist womöglich sogar noch zu konservativ geschätzt, da laut ZfKD vor allem die Zahlen für das letzte Inzidenzjahr 2022 generell noch als vorläufig anzusehen sind und dafür noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich zu rechnen ist [10].

Des Weiteren ist der folgende Aspekt hinsichtlich der bislang vorliegenden Inzidenzjahre 2020 bis 2023 in Verbindung mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer CLL-Erstlinienbehandlung im Jahr 2023 (siehe Schritt 3) zu beachten: Der klinische Datensatz des ZfKD umfasst erst Daten ab dem Diagnosejahr 2020. Da bei der CLL nach Diagnosestellung in vielen Fällen (nämlich bei asymptomatischer inaktiver Erkrankung) zunächst ein abwartendes Vorgehen erfolgt (watch & wait) [12,13], bleiben durch diese Einschränkung Patientinnen und Patienten aus früheren Diagnosejahren unberücksichtigt, die im Jahr 2023 aufgrund des Auftretens einer symptomatischen, aktiven Erkrankung ebenfalls eine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Dieser Aspekt lässt sich z. B. mithilfe der zugehörigen Zulassungsstudie AMPLIFY (ACE-CL-311) von Acalabrutinib stützen. Den im European Public Assessment Report (EPAR) genannten Baseline-Charakteristika der Studie lässt sich entnehmen, dass die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung auf die betrachteten Erstlinientherapien unter den 867 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Mittel 42 Monate (Median 27,5 Monate,

Maximum: 317,1 Monate) betragen hat [14]. Demnach können für eine CLL-Erstlinienbehandlung auch Patientinnen und Patienten mit einer länger zurückliegenden initialen Diagnose infrage kommen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung im Jahr 2023

Der pU stellt die Kriterien, nach denen die Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung im Datensatz selektiert wurden, nicht detailliert dar. Dies führt zu Unsicherheit.

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass das ZfKD auf seiner Webseite mit Stand vom 03.11.2025 angibt, die Vollständigkeit von Angaben zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf aktuell nicht quantitativ einschätzen zu können [15]. Es sei davon auszugehen, dass trotz Meldepflicht noch nicht alle Therapien und Verlaufsereignisse an die Krebsregister gemeldet werden.

Gesamtbewertung

Vor diesem Hintergrund ist die neu vorgelegte Untergrenze des pU als unterschätzt anzusehen.

Die bereits mit dem Dossier [3] vorgelegte Obergrenze basiert im Wesentlichen auf den Angaben aus früheren Verfahren und ist damit konsistent zu den letzten Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu Ibrutinib und Zanubrutinib [16,17]. Wie in der Dossierbewertung [1] beschrieben, liegt die Angabe – ausgehend von den früher eingereichten Quellen – in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 2 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-85 [1] und des vorliegenden Addendums.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Acalabrutinib + Venetoclax	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	1036–3199	Die neu vom pU vorgelegte Untergrenze ist als unterschätzt anzusehen. Die Obergrenze liegt auf Basis der im Jahr 2014 eingereichten Quellen in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung (siehe Dossierbewertung [1]).

a. Angaben des pU. Die **fett markierte Untergrenze** stammt aus der Stellungnahme des pU [2], während die Obergrenze bereits im zugehörigen Dossier [3] vorgelegt wurde.
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-85>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zu den IQWiG-Berichten Nr. 2089 und Nr. 2091: Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Projekte A25-85 und A25-91. 2025: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1238/#beschluesse> bzw. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1239/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. AstraZeneca. Acalabrutinib (Calquence); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1238/#dossier>.
4. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der klinischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023. [Stand: 24.06.2025]. 2025.
6. Robert Koch-Institut. Informationen zum klinischen Datensatz [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/Informationen_datensatz/klinischer_datensatz/klinischer_datensatz_node.html.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Forschungsdaten [online]. 2025 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/forschungsdaten_node.html.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [Stand: 30.06.2025] [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>.

9. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2025 [Stand 01. Juli 2025] [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2025.pdf.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2025 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@/pdf-latest?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2024 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-chronisch-lymphatische-Leukaemie-CLL_2025-01.pdf.
14. European Medicines Agency. Calquence; Assessment report; [online]. 2025 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Zentrum für Krebsregisterdaten. Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zur Beantragung von Forschungsdaten [online]. 2025 [Zugriff: 07.11.2025]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/FAQ_Antragstellung/faq_antragstellung_node.html.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6085/2023-07-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-911_BAnz.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6046/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-895_BAnz.pdf.