

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2025

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Acalabrutinib, in Kombination mit Venetoclax (AV)  
und  
Acalabrutinib, in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab (AVO)  
(Chronische lymphatische Leukämie, Erstdiagnose - Primärtherapie)**

veröffentlicht am 1. Oktober 2025

Vorgangsnummer 2027-07-01-D-1208

Vorgangsnummer 2027-07-01-D-1228

**IQWiG Berichte Nr. 2089 und 2091**

1. Zusammenfassung
  2. Einleitung
  3. Stand des Wissens
  4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib (Calquence®)
    4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    4. 2. Studien
    4. 3. Endpunkte
      4. 3. 1. Überlebenszeit
      4. 3. 2. Morbidität
        4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
        4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  5. Bericht des IQWiG
  6. Kombinationstherapie
  7. Klinischer Nutzen
  8. Diskussion
  9. Literatur
-

## 1. Zusammenfassung

Dies ist eine Stellungnahme zu zwei, parallel durchgeführten Bewertungsverfahren. Bewertet im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wird Acalabrutinib (Calquence®) für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Primärtherapie einer CLL. Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax +/- Obinutuzumab ist indiziert bei Pat. mit einer zuvor unbehandelten CLL. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Acalabrutinib bei der CLL**

Sub- gruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Ibrutinib ± Obinutuzumab oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Venetoclax + Ibrutinib oder Acalabrutinib ± Obinutuzumab Zanubrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

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

Die zeitlich begrenzte Therapie mit Acalabrutinib / Venetoclax bei nicht vorbehandelter CLL ist hoch wirksam. Die Hinzunahme von Obinutuzumab steigert die Wirksamkeit, aber auch die Toxizität. Daten zum direkten Vergleich mit einer der Optionen der ZVT liegen nicht.

## 2. Einleitung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt

Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind („active disease“ nach IWCLL Kriterien [5]).

Die Therapiewahl orientiert sich bei der CLL an spezifischer therapielimitierender Komorbidität (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), am molekularen und zytogenetischen Status und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Die Therapiestruktur der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

```

graph TD
    A[asymptotisch, inaktive Erkrankung] --> B[alle]
    B --> C[watch & wait2]
    C --> D[IGHV mutiert4]
    C --> E[IGHV unmutiert4]
    D --> F[Acalabrutinib + Venetoclax]
    E --> G[Acalabrutinib +/- Obinutuzumab oder Zanubrutinib oder Ibrutinib +/- Obinutuzumab5]
    E --> H[Obinutuzumab + Venetoclax]
    E --> I[Acalabrutinib + Venetoclax +/- Obinutuzumab7]
    E --> J[Ibrutinib + Venetoclax6]
    E --> K[Acalabrutinib +/- Obinutuzumab oder Zanubrutinib oder Ibrutinib +/- Obinutuzumab5]
    F --> L[oder]
    L --> M[Acalabrutinib + Venetoclax]
    L --> N[Ibrutinib + Venetoclax6]
    M --> O[oder]
    O --> P[Acalabrutinib +/- Obinutuzumab oder Zanubrutinib oder Ibrutinib +/- Obinutuzumab5]
    P --> Q[asymptotisch, inaktive Erkrankung]
    P --> R[symptomatisch, aktive Erkrankung1]
    R --> S[keine del(17p13)/TP53mut, kein komplexer Karyotyp]
    R --> T[IGHV unmutiert4]
    R --> U[del(17p13)/TP53mut und/oder komplexer Karyotyp]
    R --> V[gebrechlich no go]
    S --> W[Acalabrutinib +/- Obinutuzumab oder Zanubrutinib oder Ibrutinib +/- Obinutuzumab5]
    T --> H
    T --> I
    T --> J
    T --> K
    U --> X[alle4]
    X --> Y[Acalabrutinib oder Zanubrutinib oder Ibrutinib5]
    Y --> Z[oder]
    Z --> AA[Obinutuzumab + Venetoclax]
    Z --> AB[Acalabrutinib + Venetoclax +/- Obinutuzumab7]
    Z --> AC[Ibrutinib + Venetoclax5]
    V --> AD[BSC3]
    
```

<sup>7</sup> Bei Verwendung von AV+Obinutuzumab sind insbesondere bei älteren Pat. Infektkomplikationen abzuwägen.

Acalabrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax in der Erstlinientherapie der CLL**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>
AMPLIFY [6], Dossier	Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab	Acalabrutinib + Venetoclax (AV)	581	75,2 vs 92,8	32,8 vs 30,6 0,65 <sup>7</sup> p = 0,0038	14,5 vs 6,2 <sup>6</sup> 0,33 p < 0,0001
AMPLIFY [6], Dossier	Erstlinie, keine del17p oder TP53 Mutation	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab	Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (AVO)	576	75,2 vs 92,7	32,8 vs 19,6 0,42 <sup>7</sup> p < 0,0001	14,5 vs 12,9 0,76 p = 0,2224

<sup>1</sup> N - Anzahl Patientinnen und Patienten; <sup>2</sup> RR – Ansprechrage, in %; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Rezidivrate in %; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

#### 4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem früheren Therapiestandard. Aufgrund der höheren Effektivität und der besseren Verträglichkeit entspricht dieser nicht mehr dem aktuellen Standard. Heute wird in der Regel eine Zytostatika-freie Therapie empfohlen. Die vom G-BA festgelegte ZVT enthält den aktuellen Therapiestandard.

##### 4. 2. Studien

Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie AMPLIFY um Vergleich von

- Acalabrutinib + Venetoclax
- Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab
- Chemotherapie: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Basis des Dokuments ist der Datenschnitt vom 30. April 2024. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von AV vs Chemotherapie, während der Unterschied von AVO vs Chemotherapie nicht statistisch signifikant war.

Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapie scheint im Dossier zu fehlen.

#### 4. 3. 2. Morbidität

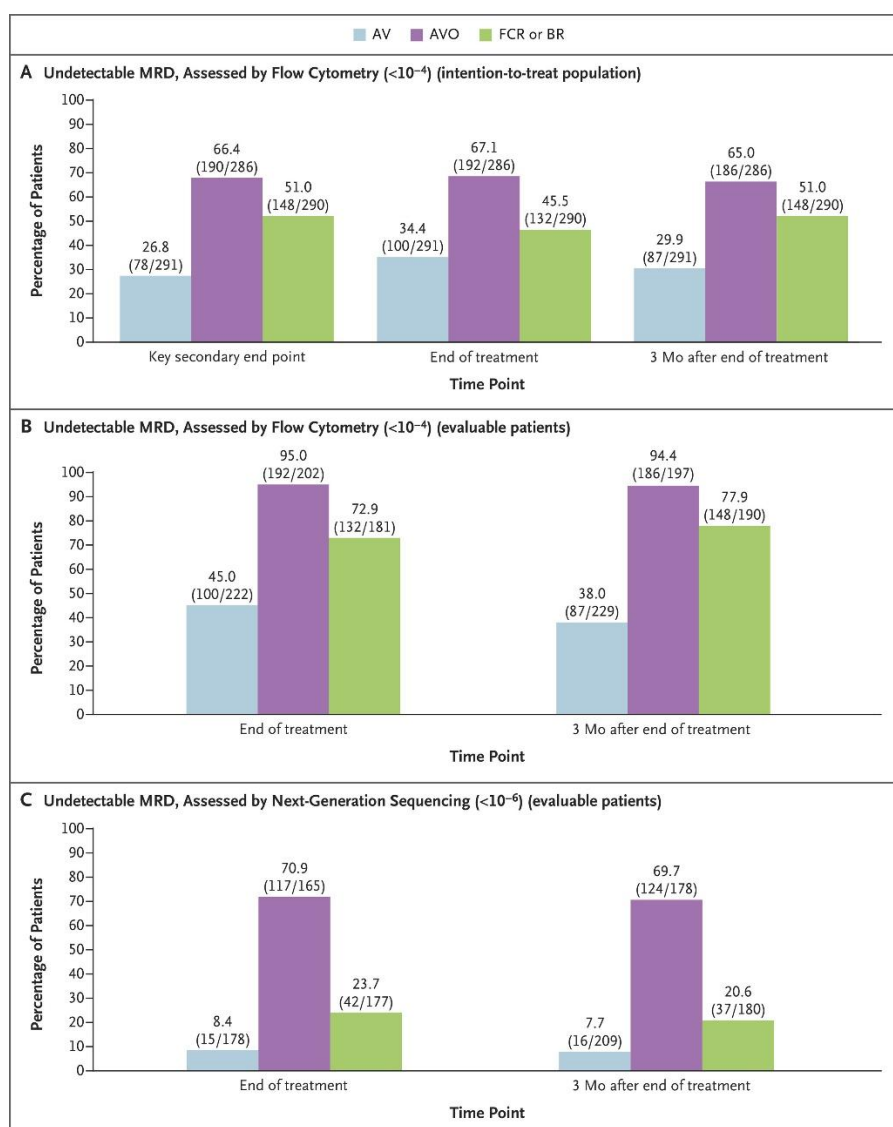
##### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl von AV als auch von AVO gegenüber der Chemotherapie. Der Unterschied ist deutlicher im AVO-Arm. In der Analyse der Subgruppen in der Primärpublikation zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Subgruppen wie dem IGHV-Mutationsstatus.

##### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrates war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ausgewertet im Dossier wurde die Gesamtansprechrates (ORR). Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil von AV und von AVO gegenüber der Chemotherapie. Die Unterschiede in der Wirksamkeit sind am besten in der Analyse der minimalen Resterkrankung zu erkennen, siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [6]**



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

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 inkl. IL27, EQ-5D VAS, PGIS, PGIC und FACIT-Fatigue erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Dossier wird von einem langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lagen unter AV bei 53,6%, unter AVO bei 69,4% und unter Chemotherapie bei 60,6. Eine übersichtliche Darstellung findet sich in der Primärpublikation [6].

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]**

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

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

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

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

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

Unter den vorab festgelegten Ereignissen von klinischem Interesse traten kardiale Ereignisse jeglichen Grades häufiger unter AV (9,3%) und AVO (12,0%) als unter Chemoimmuntherapie (3,5%) auf.

Der Beobachtungszeitraum der unerwünschten Ereignisse ist in den Armen unterschiedlich, d. h. länger im AV- und im AVO- als im Chemotherapie-Arm.

## 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT.

## 6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. Diese wurden jetzt durch eine Skala für hämatologische Neoplasien erweitert. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Acalabrutinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.

ESMO-MCBS:H	Acalabrutinib / Venetoclax [7]	4
	Acalabrutinib / Venetoclax / Obinutuzumab [8]	3

## 7. Kombinationstherapie

Acalabrutinib wird in Kombination mit Venetoclax und ggf. auch in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt.

## 8. Diskussion

Die Daten des Dossiers auf der Basis von AMPLIFY zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit der Kombination Acalabrutinib / Venetoclax +/- Obinutuzumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtiger CLL. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

### Kontrollarm

Der Kontrollarm mit FCR oder BR war früher auch in Deutschland Standard, wurde aber inzwischen durch BTK- und BCL2-Inhibitoren abgelöst. Daten zum Vergleich Acalabrutinib + Venetoclax vs andere BTK-Inhibitoren + Venetoclax liegen nicht vor.

### Wirksamkeit



Die Wirksamkeit ist am höchsten im AVO-Arm. Dies wird sehr deutlich in den MRD-Auswertungen. Hier ist AVO sowohl dem AV- als auch dem Chemotherapie-Arm überlegen. Die MRD-Ansprechraten waren im Chemoimmuntherapie-Arm höher als im AV-Arm.

### Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren 97 der 867 randomisierten Pat. verstorben, davon 56 an COVID-19. Die Todesfallrate war am niedrigsten im AV-Arm, auch die Rate von Todesfällen an COVID-19 lag im AV-Arm niedriger als in den beiden anderen Studienarmen.

Wir gehen heute davon aus, dass viele Pat. mit CLL eine normale Lebenserwartung hat. Das ist sowohl durch die Effektivität der Erstlinientherapie, die Effektivität von Folgetherapien als auch durch konkurrierende Todesursache beim betagten Patientenkollektiv bedingt. Entsprechend ist die Gesamtüberlebenszeit nur sehr eingeschränkt für die Arzneimittelbewertung geeignet.

Daten zur Folgetherapie liegen nicht im Dossier nicht vor. Diese sind relevant für die Gesamtbewertung der Mortalität.

### Nebenwirkungen

Kritisch bei indirekten Vergleichen ist neben der Wirksamkeit auch die Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Insbesondere der BTK-Inhibitor Ibrutinib ist mit limitierenden, kardialen Nebenwirkungen belastet. Daten auch indirekter Vergleiche von Acalabrutinib + Venetoclax mit anderen BTK-Inhibitoren + Venetoclax in der Erstlinientherapie der CLL liegen nicht vor.

Acalabrutinib / Venetoclax ist eine hoch wirksame Option in der Primärtherapie von Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL. Die Hinzunahme von Obinutuzumab steigert die Wirksamkeit, aber auch die Toxizität.

## **9. Literatur**

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

### Stellungnehmer



*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Priv.-Doz. Dr. Dr. Othman Al-Sawaf (Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), Klinik für Innere Medizin III, Ulm) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.*