

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeits-Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität aus der CLL17-Studie – ITT-Population.....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit in der CLL17-Studie – Sicherheitspopulation	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS von Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit und ohne Obinutuzumab im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie bestehend aus FCR/BR für patientenrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der AMPLIFY-Studie – ITT-Population.....	18
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit und ohne Obinutuzumab im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie bestehend aus FCR/BR für patientenrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der AMPLIFY-Studie – Sicherheitspopulation.....	19
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Acalabrutinib ± Obinutuzumab	Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
aCD20-AB	Anti-CD20-Antikörper (anti-CD20 antibody)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute Myeloische Leukämie
ASK	Arzneimittel-Stoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BR	Bendamustin + Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CrCl	Creatinine Clearance
CRi	CR mit unvollständiger Remission des Knochenmarks (Complete Remission with incomplete Bone Marrow Recovery)
CRR	Komplette Remissionsrate (Complete Remission Rate)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5-Dimensions-5-Levels
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
Ibrutinib ± Obinutuzumab	Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progression Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SP	Sicherheitspopulation (Safety-Population)
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
TP53	Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 codiert
TTNT	Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung (Time-To-Next-Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Venetoclax + Acalabrutinib	Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib
Venetoclax + Acala- brutinib ± Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
Venetoclax + Ibrutinib	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
Venetoclax + Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Hinweis: In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81, 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	L01XX52
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41160
Pharmazentralnummer (PZN)	12448757, 12448786, 12448792, 12448800, 12448817, 18320202 ^a
ICD-10-GM-Code	C91.10
Alpha-ID	I25520, I116112, I95957, I17640, I25521
a: Packungsgröße ist in Deutschland nicht in Vertrieb.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Venclyxto wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL): in Kombination mit Ibrutinib	26.05.2026	A ^b
Venclyxto wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL): in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab	26.05.2026	B ^b
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) - in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab - in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) - in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Im vorliegenden Dossier wird für die Kombination von Venetoclax mit Ibrutinib die Kodierung A und für die Kombination von Venetoclax mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Patientenpopulationen. Die Unterscheidung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich aus der Sachlage, dass die jeweils zu bewertenden Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für sich selbst angesehen werden können. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	19.05.2021
Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) ^a (siehe Abschnitt 5.1).	09.03.2020
Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	29.10.2018
Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, • die eine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder • die keine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.	05.12.2016
a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers. 17p: Kurzer Arm von Chromosom 17; AML: Akute Myeloische Leukämie; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; <i>TP53</i>: Gen kodierend für das Tumorsuppressorprotein p53	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib).	• Ibrutinib ± Obinutuzumab oder • Venetoclax + Obinutuzumab oder • Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder • Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder • Zanubrutinib
B	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab).	• Ibrutinib ± Obinutuzumab oder • Venetoclax + Obinutuzumab oder • Venetoclax + Ibrutinib oder • Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder • Zanubrutinib
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)

Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) stimmt mit den neuesten Verfahren der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) überein (Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab, 2025, D-1208 und D-1228). Für den vorliegenden Fall – die Bewertung der Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib (Venetoclax + Ibrutinib) – ergänzt AbbVie diese zVT um die 2025 bewertete Kombination aus Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab (Acalabrutinib + Venetoclax ± Obinutuzumab). AbbVie stuft diese Therapieoption in Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zusätzlich als Bestandteil der zVT für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein.

Des Weiteren modifiziert AbbVie die zVT in der logischen Konsequenz dahingehend, dass Venetoclax + Ibrutinib nicht als Bestandteil der zVT berücksichtigt wird, da es sich hierbei um die zu bewertende Therapie handelt.

Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)

AbbVie folgt dem Vorgehen des G-BA zur Festlegung der zVT für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in den neuesten Verfahren der Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet (Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab, 2025, D-1208 und D-1228).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)

Die Zulassung von Venetoclax + Ibrutinib beruht, ebenso wie die spiegelbildliche Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, maßgeblich auf der Phase-III-Studie GLOW (NCT03462719). In dieser Studie wurden gegenüber dem damaligen Therapiestandard, einer Chemotherapie bestehend aus Chlorambucil + Obinutuzumab, signifikante und klinisch relevante Wirksamkeitsvorteile gezeigt. Die Vergleichstherapie in der Studie GLOW entspricht heute jedoch nicht mehr der aktuellen vom G-BA definierten zVT.

Mit der Studie CLL17 (NCT04608318) liegt eine für die aktuelle Nutzenbewertung unmittelbar relevante randomisierte, kontrollierte, offene multizentrische Phase-III-Studie vor. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib (sowie auch Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab) mit einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG). AbbVie stehen ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Da die Ibrutinib-Monotherapie eine der mit „oder“ verknüpften zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, liefert die CLL17 direkte und bewertungsrelevante Evidenz gegenüber der aktuellen zVT.

Im Folgenden werden die im Rahmen der CLL17-Studie erhobenen Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) zeigt sich für den Endpunkt OS in der CLL17-Studie ein Behandlungseffekt mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,96 (95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,45; 2,05]) für Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (vgl. Tabelle 1-7). Die geschätzte Überlebensrate nach 3 Jahren zeigt eine ähnliche Größenordnung zwischen den Armen (96,0 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 95,7 % im Ibrutinib-Arm).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Kontext der CLL wird das PFS aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft und Grundlage für die Wahl der Behandlungsschemata als besonders patientenrelevant angesehen und primär in Studien untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) zeigt sich für den Endpunkt PFS in der CLL17-Studie eine Nicht-Unterlegenheit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (HR = 0,84; 98,0 %-KI: [0,53; 1,32]) (vgl. Tabelle 1-7), da die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter der präspezifizierten Nichtunterlegenheits-Grenze von 1,608 liegt. Die Sensitivitätsanalysen in der Vollpublikation bestätigen das Ergebnis. Die Ereignisrate des PFS nach 3 Jahren liegt bei 79,4 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 81,0 % im Ibrutinib-Arm.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird ergänzend dargestellt, da das Erreichen eines guten Tumoransprechens in der CLL ein klinisch relevantes Therapieziel darstellen kann. Unter der Therapie von Venetoclax + Ibrutinib zeigt sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie ein ähnliches Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR). Unter der Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib wird eine signifikant verbesserte komplette Remissionsrate (Complete Remission Rate, CRR) (46,2 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm vs. 8,3 % im Ibrutinib-Arm, $p < 0,0001$), erreicht (vgl. Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Die Vorteile des tiefen Tumorsprechens und der guten Krankheitskontrolle spiegeln sich auch in dem Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung (Time-To-Next-Treatment, TTNT) aus der CLL17-Studie wider. Anhand der vorliegenden Daten kann dabei ausschließlich eine rein qualitative Beurteilung der veröffentlichten Kaplan-Meier-Plots erfolgen. Es liegen hierzu keine publizierten Effektschätzer vor, dennoch lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve ableiten, dass unter der Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib zum aktuellen Datenschnitt eine ähnlich lange TTNT vorliegt (vgl. Tabelle 1-7), wobei dies aufgrund der begrenzten Therapiedauer zugleich eine echte therapiefreie Phase abbildet.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeits-Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität aus der CLL17-Studie – ITT-Population

Nutzendimension/ Endpunkt		Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
Mortalität				
OS		Überlebensrate (%)		HR [95 %-KI]
		96,0	95,7	0,96 [0,45; 2,05]
Morbidität				
PFS		Ereignisrate (%)		HR [98,0 %-KI] ^a
		79,4	81,0	0,84 [0,53; 1,32]
Tumor- ansprechen (ergänzend dargestellt)		Ereignisse n (%)		p-Wert
	ORR	270 (88,5)	259 (86,0)	n.v.
	PR	129 (42,3)	234 (77,7)	n.v
	CRR: CR/CRi	141 (46,2)	25 (8,3)	p < 0,0001
Zeit bis zur nächsten antileukämischen Therapie		n.v. ^b		

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG.

Datenschnitt: 11.04.2025

a: Das 99 %-KI wurde basierend auf der tatsächlichen Gesamtzahl, der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beobachteten PFS-Ereignisse adjustiert und ergibt damit gerundet das 98,0 %-KI.

b: Es liegt ausschließlich der Kaplan-Meier-Plot vor.

PFS: Ereignisraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. Typ-I-Fehler adjustiertes 99 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

OS: Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. 95 %-KI basieren auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Tumoransprechen: Für die CRR wurde ein p-Wert anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet.

Ein HR < 1 bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib.

CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CR: Komplette Remission, CRi: CR mit unvollständiger Remission des Knochenmarks, CRR: Komplette Remissionsrate, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n. v.: nicht verfügbar, ORR: Gesamtansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Partielle Remission			

Sicherheit

Die Ergebnisse zur Sicherheit zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) sind im Folgenden basierend auf der Sicherheitspopulation (Safety-Population, SP) in Tabelle 1-8 dargestellt. Im Rahmen der Publikation werden lediglich die Ereignisraten zu den unerwünschten Ereignissen (UE) berichtet. Damit liegen die für die Nutzenbewertung relevanten Effektschätzer (Hazard Ratio) nicht vor. Die Betrachtung der Gesamtraten der UE jeglichen Grades zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (98,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 98,3 % im Ibrutinib-Arm). Bei der Gesamtrate der schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigen sich ebenfalls keine großen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese liegt bei 62,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 67,8 % im Ibrutinib-Arm. Auch bei den schwerwiegenden UE (SUE) zeigen sich in Bezug auf die Rate keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib und Ibrutinib (46,9 % vs. 47,7 %). Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen traten unter einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib seltener auf als im Ibrutinib-Arm (16,8 % vs. 24,8 %). Die Sicherheitsprofile von Venetoclax und Ibrutinib sind den Ärzten gut bekannt und die Kombination weist keine neuen Sicherheitssignale auf. Die dokumentierten UE entsprechen, unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, den Erwartungen. Mögliche Nebenwirkungen sind im Versorgungsalltag gut zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit in der CLL17-Studie – Sicherheitspopulation

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
Gesamt UE	299 (98,7)	293 (98,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	190 (62,7)	202 (67,8)
SUE	142 (46,9)	142 (47,7)
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen	51 (16,8)	74 (24,8)
Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis		

Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)

Die Zulassung von Venetoclax + Acalabrutinib $\pm$ Obinutuzumab beruht, ebenso wie die spiegelbildliche Zulassung von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab, auf der Phase-III-Studie AMPLIFY (NCT05211856). In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der zielgerichteten Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab (BR) untersucht. Diese Vergleichstherapie entsprach zum Zeitpunkt der Studiendurchführung dem Therapiestandard für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, womit die Studie AMPLIFY eine wichtige Evidenzbasis für die Bewertung zielgerichteter Therapien im Vergleich zum damaligen Therapiestandard liefert. Die Vergleichstherapie in der Studie AMPLIFY entspricht heute jedoch nicht mehr der aktuellen vom G-BA definierten zVT.

Im Folgenden werden die im Rahmen der AMPLIFY-Studie erhobenen Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt. Die Bewertung der Wirksamkeits-Endpunkte erfolgt basierend auf der Intention-To-Treat- (ITT-) Population, die alle randomisierten Patienten enthält. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Venetoclax + Acalabrutinib $\pm$ Obinutuzumab aus der AMPLIFY-Studie sind im Folgenden und in Tabelle 1-9 zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse basieren, sofern nicht anders referenziert, auf der Vollpublikation zu der AMPLIFY-Studie. Ergänzend wird das Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Venetoclax $\pm$ Obinutuzumab herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Datenschnitt am 30.04.2024 waren im Venetoclax + Acalabrutinib-Arm 6,2 % der Patienten verstorben, im Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm 12,9 % und im FCR/BR-Arm 14,5 %. Die geschätzte Überlebensrate nach 36 Monaten lag bei 94,1 % (95 %-KI: [90,7; 96,3]) für Venetoclax + Acalabrutinib, bei 87,7 % (95 %-KI: [83,2; 91,0]) für Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab und bei 85,9 % (95 %-KI: [81,0; 89,6]) für FCR/BR. Gegenüber FCR/BR zeigte Venetoclax + Acalabrutinib einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (HR = 0,33; 95 %-KI: [0,18; 0,56]; $p < 0,001$). Für Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab ergab sich dagegen kein signifikanter Vorteil (HR = 0,76; 95 %-KI: [0,49; 1,18]; $p = 0,2224$).

Die Sensitivitätsanalyse unter Zensierung COVID-19-bedingter Todesfälle bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Venetoclax + Acalabrutinib gegenüber FCR/BR (HR = 0,27; 95 %-KI: [0,11; 0,60]) und deutete auch für die Dreifachkombination auf einen statistisch signifikanten Vorteil hin (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,22; 0,95]).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Datenschnitt am 30.04.2024 trat bei 30,6 % der Patienten im Venetoclax + Acalabrutinib-Arm, bei 19,6 % im Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und bei 32,8 % im FCR/BR-Arm ein PFS-Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht; im FCR/BR-Arm lag es bei 47,6 Monaten. Gegenüber FCR/BR war das Risiko für ein PFS-Ereignis unter Venetoclax + Acalabrutinib (HR = 0,65; 95 %-KI: [0,49; 0,87]; $p = 0,004$) sowie unter Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab (HR = 0,42; 95 %-KI: [0,30; 0,59]; $p < 0,0001$) signifikant reduziert.

Diese Vorteile bestätigen sich auch in der Sensitivitätsanalyse, in der COVID-19-bedingte Todesfälle zensiert wurden (Venetoclax + Acalabrutinib vs. FCR/BR: HR = 0,71; 95 %-KI: [0,52; 0,98], p -Wert = 0,0356; Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. FCR/BR: HR = 0,26; 95 %-KI: [0,17; 0,39], p -Wert $< 0,0001$).

Patientenberichtete Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte bezüglich Morbidität, welche anhand von Punktwerten auf der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5-Dimensions-5-Levels (EQ-5D-5L) und des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30) erhoben wurden, liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Die Mittelwerte des EORTC-QLQ-C30 aller drei Studienarme zeigen eine vergleichbare Entwicklung über den Beobachtungszeitraum von Baseline bis zum 3-Jahres-Post-Treatment-Follow-Up. Die Ergebnisse der VAS des EQ-5D-5L bestätigen diese Ergebnisse.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS von Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit und ohne Obinutuzumab im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie bestehend aus FCR/BR für patientenrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der AMPLIFY-Studie – ITT-Population

Nutzendimension/ Endpunkt	V + A N = 291	V + A + O N = 286	FCR/BR N = 290	V + A vs. FCR/BR	V + A + O vs. FCR/BR
	Ereignisse n (%)			HR [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität					
OS	18 (6,2)	37 (12,9)	42 (14,5)	0,33 [0,18; 0,56] p < 0,001	0,76 [0,49; 1,18] p = 0,2224 ^a
Morbidität					
PFS	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)	0,65 [0,49; 0,87] p = 0,004	0,42 [0,30; 0,59] ^a p < 0,001
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)					
Der p-Wert der Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung eines stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet. Geschätzt wurde das HR inkl. 95%-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata (Alter, IGHV-Mutationsstatus, Rai-Stadium [0-II; III-IV], geografische Region).					
a: Die Angaben sind dem Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab entnommen.					
BR: Bendamustin + Rituximab, FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab, HR: Hazard Ratio, IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, V + A: Venetoclax + Acalabrutinib, V + A + O: Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab					

Sicherheit

Die Angaben zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation, unabhängig von ihrer ursprünglichen Randomisierung, erhalten haben. Tabelle 1-10 zeigt die Ergebnisse zu den UE. UE jeglichen Schweregrades sind bei 92,8 % der Patienten im Venetoclax + Acalabrutinib-Behandlungsarm, bei 94,7 % der Patienten im Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und bei 91,1 % der Patienten im FCR/BR-Vergleichsarm aufgetreten. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Venetoclax + Acalabrutinib-Behandlungsarm bei 53,6 % der Patienten, im Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 69,4 % der Patienten und im FCR/BR-Vergleichsarm bei 60,6 % der Patienten auf. SUE traten unter Venetoclax + Acalabrutinib bei 24,7 % der Patienten auf, unter Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab bei 38,4 % der Patienten und unter FCR/BR bei 27,4 % der Patienten. Aufgrund von UE haben im Venetoclax + Acalabrutinib-Behandlungsarm 7,9 % der Patienten, im Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 20,1 % der Patienten und im FCR/BR-Vergleichsarm 10,8 % der Patienten ihre Therapie abgebrochen (vgl. Tabelle 1-10).

Die Sicherheitsprofile von Venetoclax, Acalabrutinib und Obinutuzumab sind den behandelnden Ärzten gut bekannt. Es liegen weder für die Zweifach- noch für die Dreifach-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination neue Sicherheitssignale vor. Die dokumentierten UE entsprechen, unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, den Erwartungen.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit und ohne Obinutuzumab im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie bestehend aus FCR/BR für patientenrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der AMPLIFY-Studie – Sicherheitspopulation

Endpunkt	V + A N = 291	V + A + O N = 284	FCR/BR N = 259
	Ereignisse n (%)		
Gesamt UE	270 (92,8)	269 (94,7)	236 (91,1)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	156 (53,6)	197 (69,4)	157 (60,6)
SUE	72 (24,7)	109 (38,4)	71 (27,4)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	23 (7,9)	57 (20,1)	28 (10,8)

Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)

Als UE wurden in der Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende des definierten Berichterstattungszeitraumes der jeweiligen UE-Kategorie alle Ereignisse, Erkrankungen und Laborwerte erfasst, die vor Beginn der Studienmedikation nicht bekannt waren, sich verschlechtert hatten oder vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam eingestuft wurden. UE wurden gemäß der CTCAE-Version 5.0 dokumentiert.

BR: Bendamustin + Rituximab, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, V + A: Venetoclax + Acalabrutinib, V + A + O: Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib).	Nein
B	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab).	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
CLL: Chronische Lymphatische Leukämie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)

Venetoclax ist ein hoch selektiver B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2)-Inhibitor, welcher in Kombination mit dem BTKi Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen ist. In derselben Patientenpopulation besteht zudem eine Zulassung für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (seit 12.03.2020) sowie mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (seit 26.05.2026).

Für die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib besteht bereits eine spiegelbildliche Zulassung (Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax), sodass die Kombination seit 2023 voll verschreibungs- und erstattungsfähig ist. Darüber hinaus ist sie in den Leitlinien verankert und damit fest in der klinischen Praxis etabliert. Diese Faktoren belegen die hohe klinische Relevanz sowie den anerkannten medizinischen Nutzen der Kombinationstherapie.

Die Zulassung von Venetoclax + Ibrutinib beruht, ebenso wie die Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, maßgeblich auf der Phase-III-Studie GLOW (NCT07526571). In dieser Studie wurden gegenüber dem damaligen Therapiestandard, einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil + Obinutuzumab, signifikante und klinisch relevante Wirksamkeitsvorteile gezeigt. Die Vergleichstherapie in der Studie GLOW entspricht heute jedoch nicht mehr der aktuellen vom G-BA definierten zVT.

Mit der Studie CLL17 liegt nun eine für die aktuelle Nutzenbewertung unmittelbar relevante randomisierte, kontrollierte, offene multizentrische Phase-III-Studie vor. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib (sowie auch Venetoclax + Obinutuzumab) mit einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Da die Ibrutinib-Monotherapie eine der mit „oder“ verknüpften zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, liefert die CLL17 direkte und bewertungsrelevante Evidenz gegenüber der aktuellen zVT.

Für die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib zeigte die Studie CLL17 beim primären Endpunkt PFS eine frühe Evidenz auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Darüber hinaus wurden unter der Kombination höhere Komplettremissionsraten erreicht. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine ähnliche Wirksamkeit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie bei tieferer Remission und einem bekannten Sicherheitsprofil. Der medizinische Nutzen der Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib ist insgesamt als hoch einzustufen. Der aktuelle Therapiestandard und damit auch die zVT umfasst BTKi mit oder ohne Obinutuzumab

sowie zielgerichtete Venetoclax-basierte Therapieregime. Gegenüber BTKi-Dauertherapien bieten die Venetoclax-basierten Kombinationen den Vorteil einer planbar zeitlich begrenzten Therapiedauer; für Venetoclax + Ibrutinib ist diese auf 15 Zyklen à 28 Tage beschränkt. Dies kann die langfristige Therapielast für Patienten sowie die Behandlungsdauer insgesamt reduzieren, was auch unter versorgungsökonomischen Gesichtspunkten relevant ist.

Mit den Ergebnissen der Studien CLL17 und GLOW liegt eine breite Evidenzbasis vor, die den hohen medizinischen Nutzen und die Relevanz der Therapie von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber dem aktuellen sowie dem damaligen Therapiestandard im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL belegt. Ein formaler Zusatznutzen nach Maßgabe der Nutzenbewertung lässt sich aus dem vorliegenden Evidenzkörper allerdings nicht ableiten.

Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B)

Venetoclax ist ein hoch selektiver BCL-2-Inhibitor, welcher in Kombination mit dem BTKi Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen ist. In derselben Patientenpopulation besteht zudem eine Zulassung für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (seit 12.03.2020) sowie mit Ibrutinib (seit 26.05.2026).

Für die Kombination aus Venetoclax mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab besteht bereits eine spiegelbildliche Zulassung (Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab), sodass die Kombination seit 2025 voll verschreibungs- und erstattungsfähig ist. Darüber hinaus ist sie in den Leitlinien als Therapiestandard verankert und damit fest in der klinischen Praxis etabliert. Diese Faktoren belegen die hohe klinische Relevanz sowie den anerkannten medizinischen Nutzen der Kombinationstherapie.

Die Zulassung von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab beruht, ebenso wie die spiegelbildliche Zulassung von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab, auf der Phase-III-Studie AMPLIFY. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der zielgerichteten Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie mit FCR/BR untersucht. Diese Vergleichstherapie entsprach zum Zeitpunkt der Studiendurchführung dem Therapiestandard für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, womit die Studie AMPLIFY eine wichtige Evidenzbasis für die Bewertung zielgerichteter Therapien im Vergleich zum damaligen Therapiestandard liefert. Die Vergleichstherapie in der Studie AMPLIFY entspricht heute jedoch nicht mehr der aktuellen vom G-BA definierten zVT.

In der Studie AMPLIFY zeigte die zielgerichtete Zwei- bzw. Dreifachkombination gegenüber FCR/BR eine klinisch relevante und signifikante Überlegenheit: Mit Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab ergaben sich statistisch signifikante Vorteile im primären Endpunkt PFS; für Venetoclax + Acalabrutinib war zudem auch ein statistisch signifikanter Vorteil im OS nachweisbar. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine verbesserte Wirksamkeit bei guter Krankheitskontrolle und einem bekannten Sicherheitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der medizinische Nutzen der Kombinationstherapie aus Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab ist insgesamt als hoch einzustufen. Der aktuelle Therapiestandard und damit auch die zVT umfasst BTKi mit oder ohne Obinutuzumab sowie zielgerichtete Venetoclax-basierte Therapieregime. Gegenüber BTKi-Dauertherapien bieten die Venetoclax-basierten Kombinationen den Vorteil einer planbar zeitlich begrenzten Therapiedauer; für Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab ist diese auf 14 Zyklen à 28 Tage beschränkt. Dies kann die langfristige Therapielast für Patienten sowie die Behandlungsdauer insgesamt reduzieren, was auch unter versorgungsökonomischen Gesichtspunkten relevant ist.

Auch wenn die Studie AMPLIFY keine Evidenz gegenüber der aktuellen zVT im Sinne der Nutzenbewertung liefert, bleibt die Studie für die Einordnung der Therapie relevant. Mit ihr liegt eine solide Evidenzbasis vor, die den hohen medizinischen Nutzen und die Relevanz der Therapie von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab gegenüber dem damaligen Therapiestandard im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL belegt. Ein formaler Zusatznutzen nach Maßgabe der Nutzenbewertung lässt sich aus dem vorliegenden Evidenzkörper allerdings nicht ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet 1 und 2 (Kodierung A und B)

Gemäß der Zulassung der Anwendungsgebietserweiterung wird Venetoclax (Venclyxto®) angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Ibrutinib sowie in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab. Da beide Anwendungsgebiete dieselbe Patientengruppe betreffen, gilt die Zusammenfassung für sowohl Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A) als auch für Anwendungsgebiet 2 (Kodierung B).

Die CLL ist eine maligne, lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie, welche durch eine Akkumulation von monoklonalen B-Lymphozyten (synonym „B-Zellen“) im Blut, Knochenmark, Lymphknoten und anderen Lymphgeweben gekennzeichnet ist.

Bei der CLL handelt es sich fast ausschließlich um eine langsam progrediente Erkrankung, die meist erst im fortgeschrittenen Alter diagnostiziert wird und in den meisten Fällen einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

indolenten Verlauf zeigt. Aufgrund des klassischerweise langsamen Fortschreitens der Erkrankung wird, neben der Verlängerung der Lebensdauer, die Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression (Progression Disease, PD) als vorrangig abzubildendes Therapieziel gesehen.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre, wobei Männer mit einem Verhältnis von 1,9:1 häufiger betroffen sind als Frauen. Die CLL ist die häufigste Form der leukämischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Das Auftreten und die Symptomatik der CLL sind sehr heterogen. Einige Patienten verbleiben über Jahre in einem symptomfreien Krankheitsstadium, das keine Therapie erfordert. Bei anderen hingegen treten die klinischen Symptome rascher auf und machen den zeitnahen Beginn einer Behandlung notwendig. So treten zunächst häufig unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit auf, welche meist von schmerzlosen Lymphknotenschwellungen begleitet werden. Mit fortschreitender Erkrankung nehmen die Symptome zu und es kann zu Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Knochenmarksinsuffizienz sowie Autoimmunzytopenien kommen. Die Beschwerden manifestieren sich häufig in Form sogenannter B-Symptome. Dazu zählen Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, oft verbunden mit Fatigue und einer erhöhten Infektanfälligkeit.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Gemäß der S3-Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung in der CLL eine Venetoclax- oder BTKi-basierte Therapie empfohlen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation der Patienten ist eine Hinzunahme des anti-CD20-Antikörper (anti-CD20 antibody, aCD20-AB) Obinutuzumab zu erwägen. Patienten mit CLL sollten unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl eine Venetoclax- wie auch eine BTKi-basierte Therapie als Erstlinienbehandlung angeboten bekommen.

In der nicht vorbehandelten CLL zugelassene BTKi sind Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Während Zanubrutinib lediglich als Monotherapie zugelassen ist, können Acalabrutinib und Ibrutinib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einem aCD20-AB eingesetzt werden. Die zur Verfügung stehenden kontinuierlichen BTKi-Monotherapien werden über lange Zeiträume hinweg verabreicht; prinzipiell bis zur Progression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Aufgrund der langen Exposition ergibt sich so ein kumulatives Risiko für ggf. auftretende Nebenwirkungen.

Venetoclax-basierte Kombinationstherapien ermöglichen eine zeitlich begrenzte Therapie. Im Jahr 2020 wurde als erste derartige Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab zugelassen; die Behandlungsdauer umfasst 12 Zyklen à 28 Tage. Weitere Kombinationen von Venetoclax mit BTKi sind seit 2023 (Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, 15 Zyklen à

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

28 Tage) bzw. 2025 (Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab, 14 Zyklen à 28 Tage) zugelassen und vollumfänglich verschreibungs- und erstattungsfähig. Bei individueller Eignung der Patienten kann außerdem eine Dreifach-Kombination bestehend aus Venetoclax, Acalabrutinib und Obinutuzumab in Betracht gezogen.

Mit den Kombinationstherapien Venetoclax + Ibrutinib sowie Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab stehen hoch wirksame, zielgerichtete Therapieregime zur Verfügung, die den medizinischen Bedarf von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL adressieren. Aufgrund der synergistischen Effekte der zugrundeliegenden Wirkprinzipien mit der BCL-2-Inhibition durch Venetoclax und der Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) durch Ibrutinib bzw. Acalabrutinib kann ein tiefes Ansprechen und eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden. Durch die Hinzunahme von Obinutuzumab in der Kombination Venetoclax + Acalabrutinib wird bei geeigneten Patienten zudem eine chemotherapiefreie, gezielte Reduktion maligner B-Zellen ermöglicht. Die planbar zeitlich begrenzte Therapiedauer ermöglicht zudem eine therapiefreie Zeit und stellt damit einen wesentlichen Vorteil für die Versorgung dar. Die Kombinationstherapien Venetoclax + Ibrutinib sowie Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab stehen – mit der Ausnahme der Dreifachkombination – als rein orale Therapieoptionen zur Verfügung und weisen ein handhabbares TLS-Risiko auf, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der überwiegende Teil der Patienten keine stationäre Aufnahme während der Aufdosierungsphase mit Venetoclax benötigt und die Behandlung ambulant erfolgen kann.

Insgesamt handelt es sich bei den Kombinationstherapien Venetoclax + Ibrutinib und Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab um hoch wirksame Therapieoptionen mit gut handhabbaren Sicherheitsprofilen, die denen der Einzelsubstanzen entsprechen. Die Venetoclax-Kombinationstherapien weisen den großen Vorteil planbar zeitlich begrenzter Behandlungen auf, die sich gut in den Alltag integrieren lassen. Dem entsprechend handelt es sich um etablierte Therapieoptionen, die Teil der deutschen Leitlinienempfehlungen sind und regelhaft Anwendung in der Therapie erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL finden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ¹⁾	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib) ^a	3.200
B	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab) ^a	

1): Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt:
„Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL)

- in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
- in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1)
- in Kombination mit Ibrutinib“

Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Aufgrund der Gleichrangigkeit der Therapieoptionen bezieht sich die Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf das gesamte Therapiegebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ¹⁾	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib) ^a	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a	Zusatznutzen nicht belegt ^b	3.200
B	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab) ^a	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a	Zusatznutzen nicht belegt ^c	
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers. b: Ein Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht möglich. Dennoch ist anzumerken, dass die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Ibrutinib eine etablierte und hochwirksame sowie zeitlich begrenzte Therapieoption mit einem medizinischen und klinischen Nutzen darstellt c: Ein Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht möglich. Es wurde keine Studie identifiziert, die Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL gegen die aktuelle zVT vergleicht. Dennoch ist anzumerken, dass die Kombinationstherapie aus Venetoclax mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab eine etablierte und hochwirksame sowie zeitlich begrenzte Therapieoption mit einem relevanten medizinischen und klinischen Nutzen darstellt. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ¹⁾	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib) ^a	Venetoclax + Ibrutinib	
		1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)	130.126,11 €
		Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)	22.962,30 €
B	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab) ^a	Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab	
		Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab	
		1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)	156.992,53 €
		Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)	11.892,30 €
		Venetoclax + Acalabrutinib	
		1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)	136.077,15 €
		Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)	11.892,30 €

1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt:

„Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL)

- in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
- in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1)
- in Kombination mit Ibrutinib“

Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ¹⁾	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib) ^a	Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a	1. Jahr	75.155,59 €
				Folgejahre	75.155,59 €
		Ibrutinib + Obinutuzumab		1. Jahr	96.070,97 €
				Folgejahre	75.155,59 €
		Venetoclax + Obinutuzumab		Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 1. Jahres (Zyklus 1 – 12 à 28 Tage)	87.523,39 €
		Acalabrutinib		1. Jahr	75.182,09 €
				Folgejahre	75.182,09 €
		Acalabrutinib + Obinutuzumab		1. Jahr	96.097,47 €
B	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Ibrutinib) ^a		Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a	Folgejahre	75.182,09 €
		Venetoclax + Acalabrutinib		Zeitlich begrenzte Therapie 1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage) 2. Jahr (Zyklus 14 à 28 Tage)	136.077,15 € 11.892,30 €
		Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab		Zeitlich begrenzte Therapie 1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage) 2. Jahr (Zyklus 14 à 28 Tage)	156.992,53 € 11.892,30 €
		Zanubrutinib		1. Jahr	66.643,53 €
				Folgejahre	66.643,53 €
		Ibrutinib		1. Jahr	75.155,59 €
				Folgejahre	75.155,59 €
		Ibrutinib + Obinutuzumab		1. Jahr	96.070,97 €
	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Venetoclax + Acalabrutinib)	Venetoclax + Obinutuzumab		Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des	87.523,39 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population/ Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ¹⁾	Kurz- bezeichnung				
	± Obi- nutuzumab) ^a			1. Jahres (Zyklus 1 – 12 à 28 Tage)	
		Venetoclax + Ibrutinib		Zeitlich begrenzte Therapie 1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)	130.126,11 € 22.962,30 €
		Acalabrutinib		1. Jahr Folgejahre	75.182,09 € 75.182,09 €
		Acalabrutinib + Obinutuzumab		1. Jahr Folgejahre	96.097,47 € 75.182,09 €
		Zanubrutinib		1. Jahr Folgejahre	66.643,53 € 66.643,53 €
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers. b: Die „oder“-verknüpften zVT-Regime werden zur besseren Übersicht einzelnen dargestellt. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4).

Anwendungsgebiet 1 und 2 (Kodierung A und B)

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden. Bei mit Venetoclax behandelten Patienten kann es zu einem TLS kommen. Die in Abschnitt 4 der Fachinformation beschriebenen Informationen, einschließlich Risikobewertung, prophylaktische Maßnahmen, Aufdosierungsplan, Überwachung der Laborparameter und Arzneimittelwechselwirkungen, sollten befolgt werden, um einem TLS vorzubeugen und das TLS-Risiko zu reduzieren.

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss über einen Zeitraum von 5 Wochen schrittweise bis zur Tagesdosis von 400 mg erhöht werden.

Der 5-wöchige Aufdosierungsplan ist so konzipiert, dass eine schrittweise Verringerung der Tumorlast (Debulking) und eine Minderung des Risikos eines TLS erreicht wird.

Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Beginnen Sie die Behandlung mit Ibrutinib (420 mg einmal täglich) als Monotherapie über 3 Zyklen (1 Zyklus umfasst 28 Tage), gefolgt von 12 Zyklen Venetoclax + Ibrutinib. Wenden Sie Venetoclax ab Tag 1 des Zyklus 4 gemäß dem Aufdosierungsschema an. Nach Abschluss des Aufdosierungsschemas sollten die Patienten die Anwendung von Venetoclax mit 400 mg einmal täglich in Kombination mit Ibrutinib 420 mg oral einmal täglich bis zum letzten Tag des Zyklus 15 fortsetzen.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Ibrutinib zu entnehmen.

Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab

Die Behandlung mit Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab sollte bis zu einer Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abschluss von 14 Zyklen (jeder Zyklus dauert 28 Tage) fortgesetzt werden.

Verabreichen Sie Acalabrutinib 100 mg oral an Tag 1 des Zyklus 1 etwa alle 12 Stunden über insgesamt 14 Zyklen. Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beginnen Sie das 5-wöchige Aufdosierungsschema für Venetoclax im Zyklus 3 am Tag 1. Nach Abschluss des Aufdosierungsschemas beträgt die empfohlene Dosis von Venetoclax 400 mg einmal täglich bis zum letzten Tag des Zyklus 14.

Wenn Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib und Obinutuzumab verabreicht wird, verabreichen Sie Obinutuzumab 100 mg an Tag 1 des Zyklus 2, gefolgt von 900 mg, die an Tag 1 oder Tag 2 verabreicht werden können. Wenden Sie 1 000 mg an den Tagen 8 und 15 des Zyklus 2 und am Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 an. Obinutuzumab wird insgesamt über 6 Zyklen angewendet.

Vorbeugung eines Tumor-Lyse-Syndroms

Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher unabhängig von der Tumorlast und anderen Patientenmerkmalen bei allen Patienten mit CLL ein TLS-Risiko. Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten. Vor der ersten Dosis von Venetoclax sollten die patientenspezifischen Faktoren im Hinblick auf das Ausmaß des TLS-Risikos beurteilt werden und die Patienten sollten eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr und harnsäuresenkende Arzneimittel erhalten, um das TLS-Risiko zu senken.

Das Risiko eines TLS besteht fortdauernd und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen, insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion (Creatinine-Clearance (CrCl) < 80 ml/min) und die Tumorlast. Eine Splenomegalie kann zum TLS-Gesamtrisiko beitragen. Das Risiko kann sinken, wenn die Tumorlast unter Behandlung mit Venetoclax abnimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung (z. B. mittels CT) erfolgen. Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) sollten durchgeführt und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend behoben werden.

Dosisanpassungen bei einem Tumor-Lyse-Syndrom und anderen Toxizitäten

Es kann eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Reduktion der Dosis aufgrund von Toxizitäten erforderlich sein.

Weitere Informationen zum Management von Toxizitäten sind den Fachinformationen zu den Arzneimitteln, die in Kombination mit Venetoclax angewendet werden, zu entnehmen.

Versäumte Einnahme

Versäumt ein Patient die Einnahme einer Dosis von Venetoclax und sind nicht mehr als 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag nachholen. Sind mehr als 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht mehr nachholen und am folgenden Tag wieder mit der Einnahme gemäß Dosierungsplan fortfahren.

Falls sich ein Patient nach der Einnahme erbricht, sollte an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Am folgenden Tag sollte mit der nächsten verordneten Dosis zum üblichen Zeitpunkt fortgefahren werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) kann eine intensivere Prophylaxe und Überwachung erforderlich sein, um das TLS-Risiko zu Beginn und während der Aufdosierungsphase zu senken. Venetoclax ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ und $< 30 \text{ ml/min}$) oder einem Nierenversagen im Endstadium (End-Stage Renal Disease, ESRD), das dialysepflichtig ist ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, und die Patienten sind aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer, schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ und $< 90 \text{ ml/min}$) oder einem Nierenversagen im Endstadium, das dialysepflichtig ist, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird während der gesamten Therapie eine Dosisreduktion von mindestens 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Diese Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Venetoclax-Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen mit Wasser jeden Tag jeweils ungefähr zur gleichen Zeit zu schlucken. Um das Risiko eines Wirksamkeitsverlusts zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

Während der Aufdosierungsphase sollte Venetoclax morgens eingenommen werden, um die laborchemische Überwachung zu erleichtern.

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase erhöhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation). Auch Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp) oder Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) können die Venetoclax-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Venetoclax-Exposition führen, sodass das Risiko einer mangelnden Wirksamkeit besteht. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Venetoclax eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).