

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-77

Version: 1.0

Stand: 29.09.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2355

DOI: 10.60584/A26-77

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2026

Interne Projektnummer

A26-77

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-77>

Anschrift des Herausgebers

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

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

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Ibrutinib); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-77>.

Schlagwörter

Venetoclax, Ibrutinib, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung, NCT04608318

Keywords

Venetoclax, Ibrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT04608318

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Reza Fathollah-Nejad
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Felix Schwarz
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Venetoclax wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie in Kombination mit Ibrutinib.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax (in Kombination mit Ibrutinib) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2026 übermittelt.

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.28
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.28
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.31
I 4.3 Ergebnisse	I.31
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.35
I 6 Literatur	I.36
I Anhang A Suchstrategien	I.38
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.39
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.39
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.40
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.42

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib	I.6
Tabelle 3: Venetoclax + Ibrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.23
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.25
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.27
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.29
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.31
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.32
Tabelle 16: Venetoclax + Ibrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	I.35
Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab	I.40

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CLL17, Datenschnitt vom 11.04.2025	I.39

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse event
BTi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-CLL17	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IIT	Investigator-initiated Trial
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumorprotein p53
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax (in Kombination mit Ibrutinib) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2026 übermittelt.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der GBA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA dahingehend ab, dass er zusätzlich Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab als Therapieoption benennt. Dies bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zu dieser zusätzlich benannten Option vorlegt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib wird die Studie CLL17 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, 3-armige, offene RCT zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber Ibrutinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß iwCLL-Kriterien (International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia-Kriterien) behandlungsbedürftiger CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom.

Insgesamt wurden 909 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zu einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib (N = 305), Ibrutinib (N = 301) oder Venetoclax + Obinutuzumab (N = 303) randomisiert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in allen 3 Studienarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie CLL17 ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zur Studie CLL17 liegt eine Auswertung zur präspezifizierten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 11.04.2025) vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie CLL17 basieren ausschließlich auf Daten aus Publikation

Bei der Studie CLL17 handelt es sich um eine Investigator-initiated Trial (IIT). Der pU hat bei der Studiengruppe der IIT angefragt, ob für die Dossiererstellung ein Zugriff auf die Studiendaten der Studie CLL17 möglich ist, um diese für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verwenden zu können. Der Zugriff auf Unterlagen, Datensätze und Auswertungen zur Studie CLL17 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde seitens der Studiengruppe mit Verweis auf die alleinige Datenhoheit, die bei der Studiengruppe liege, nicht gewährt. Entsprechend zieht der pU als Quelle für die Nutzenbewertung ausschließlich eine Publikation zur Studie heran. Auf Basis dieser Publikation fehlen zur Studie CLL17 jedoch ein Großteil der für die vorliegende Nutzenbewertung erforderlichen Angaben und Auswertungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Vergleiche

Die Studie CLL17 war gemäß Studienplanung darauf ausgelegt, zeitlich begrenzte Kombinationstherapien (Venetoclax + Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab) mit einer kontinuierlichen Therapie (Ibrutinib) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zu vergleichen. Zu diesem Zweck waren folgende Vergleiche in der Studie CLL17 präspezifiziert:

- 1) Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
- 2) Venetoclax + Obinutuzumab vs. Ibrutinib

Vergleich 1) ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Demgegenüber ist Vergleich 2) nicht relevant, weil er nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert. Zusätzlich zu Vergleich 1) ist der Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab relevant, der in der Studie CLL17 nicht präspezifiziert war. Um eine Aussage zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie CLL17 treffen zu können, müssten pro Endpunkt zusammenfassende Auswertungen zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber den beiden Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. Ibrutinib und Venetoclax + Obinutuzumab, vorliegen (d. h. eine einzelne Effektschätzung mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert gegenüber beiden Optionen der Vergleichstherapie). Solche Auswertungen liegen in den öffentlich verfügbaren Unterlagen zur Studie jedoch nicht vor.

Fehlende Angaben und Auswertungen zur Studie CLL17

Für den Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab sind für die Nutzenbewertung nicht alle erforderlichen Angaben und Auswertungen verfügbar. Zum einen betrifft dies Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zum anderen Angaben zum Studienverlauf, die erforderlich für die Bewertung der vorliegenden Studienergebnisse sind.

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bleibt in der vorliegenden Datensituation aufgrund der fehlenden Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern unklar, ob unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen vorliegen. Daher lässt sich nicht beurteilen, ob in der vorliegenden Situation das relative Risiko ein geeignetes Effektmaß für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist (im Gegensatz zum Hazard Ratio könnte das relative Risiko auf Basis der vorliegenden Angaben berechnet werden). Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung daher keine geeigneten Daten zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus sind auch Studienergebnisse von den fehlenden Auswertungen zu dem Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab betroffen, beispielsweise die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie CLL17 Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität über die Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17 (EORTC QLQ-CLL17) erhoben werden. Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten liegen in den öffentlich verfügbaren Unterlagen zur Studie jedoch nicht vor.

Insgesamt stellen die fehlenden Angaben zur Studie CLL17 zwar nicht die Relevanz der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung infrage, auf Basis der verfügbaren Ergebnisse der Studie ist eine Abwägung von Vor- und Nachteilen über alle Endpunktkategorien hinweg jedoch nicht möglich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CLL17 als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Für die weiteren Endpunkte liegen keine Daten bzw. keine geeigneten Auswertungen vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt.

Ergebnisse

Aufgrund fehlender Angaben und Ergebnisse zur Studie CLL17 keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte möglich

Wie zuvor beschrieben, sind für den Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab für die Nutzenbewertung nicht alle erforderlichen Angaben und Auswertungen verfügbar. Allein für den Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib mit Ibrutinib liegt zum Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektschätzung vor, anhand derer sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Auch für diesen Vergleich liegen zu weiteren Endpunkten keine Effektschätzungen vor. Insgesamt kann keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien vorgenommen werden.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der GBA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der GBA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA dahingehend ab, dass er zusätzlich Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab als Therapieoption benennt. Dies bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zu dieser zusätzlich benannten Option vorlegt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax + Ibrutinib (Stand zum 23.04.2026)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax (letzte Suche am 22.04.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Venetoclax (letzte Suche am 23.04.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Venetoclax (letzte Suche am 22.04.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax + Ibrutinib (letzte Suche am 09.07.2026),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CLL17	nein	nein	ja	nein	ja [2-4]	ja [5]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT CLL17. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CLL17	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger ^b CLL / SLL mit ▪ ECOG-PS von 0–2	Venetoclax + Ibrutinib (N = 305) Ibrutinib (N = 301) Venetoclax + Obinutuzumab (N = 303)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, Rückzug der Einwilligung, nicht akzeptabler Toxizität oder Tod zusätzliche zeitliche Einschränkung: ▪ Venetoclax + Ibrutinib: maximal 15 Zyklen à 28 Tage ▪ Ibrutinib: keine ▪ Venetoclax + Obinutuzumab: maximal 12 Zyklen à 28 Tage Nachbeobachtung ^c : endpunkt-spezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^d	174 Zentren in: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien 02.2021–laufend Datenschnitt: 11.04.2025 ^e	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. behandlungsbedürftig gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe iwCLL [6] c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. d. Studienende: ungefähr 3. Quartal 2027 (etwa 5 Jahre nach Ende der Rekrutierung geplant) e. präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach 65 % der erforderlichen PFS-Ereignisse und einer minimalen Beobachtungsdauer von 24 Monaten nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich 1	Vergleich 2
CLL17	Venetoclax, oral, in 28 Tage-Zyklen ▪ Zyklus 4: ▫ Tag 1–7: 20 mg/Tag ▫ Tag 8–14: 50 mg/Tag ▫ Tag 15–21: 100 mg/Tag ▫ Tag 22–28: 200 mg/Tag ▪ Zyklus 5–15: 400 mg/Tag + Ibrutinib 420 mg/Tag, oral, Zyklus 1–15	Ibrutinib 420 mg/Tag, oral, in 28 Tage-Zyklen ab Zyklus 1	Venetoclax, oral, in 28 Tage-Zyklen ▪ Zyklus 1: ▫ Tag 22–28: 20 mg/Tag ▪ Zyklus 2 ▫ Tag 1–7: 50 mg/Tag ▫ Tag 8–14: 100 mg/Tag ▫ Tag 15–21: 200 mg/Tag ▫ Tag 22–28: 400 mg/Tag ▪ Zyklen 3–12: 400 mg/Tag + Obinutuzumab i. v. ▪ Zyklus 1, Tag 1: 100 mg ▪ Zyklus 1, Tag 1 oder 2: zusätzlich 900 mg ▪ Zyklus 1, Tag 8 + 15: 1000 mg ▪ Zyklen 2–6, Tag 1: 1000 mg
	Dosisanpassung: ▪ Venetoclax: schrittweise Dosisreduktion auf täglich 300 mg, 200 mg, 100 mg, 50 mg bzw. 20 mg bei Toxizität; Reeskalation erlaubt^a; Unterbrechung bis 28 Tage ▪ Ibrutinib: Dosisreduktion auf 280 mg/Tag bzw. 140 mg/Tag bei Toxizität; Reeskalation nach 2 Zyklen mit reduzierter Dosis möglich; Unterbrechung bis 28 Tage ▪ Bei Abbruch von Venetoclax konnte Ibrutinib weiter verabreicht werden.	Ibrutinib: siehe Intervention	▪ Obinutuzumab: Dosisanpassung nicht erlaubt; Unterbrechung bei Toxizität^b ▪ Venetoclax: siehe Intervention ▪ Bei Abbruch von Venetoclax konnte Obinutuzumab weiter verabreicht werden.

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich 1	Vergleich 2
	Nicht erlaubte Vorbehandlung - CLL-Behandlung (Ausnahme: Kortikosteroide bis zu 20 mg Prednisolon innerhalb 10 Tage vor Beginn der Studienbehandlung) - Antikoagulanzen: Warfarin, Phenprocoumon oder anderen Vitamin-K-Antagonisten Erlaubte Begleitbehandlung - Obinutuzumab-Arm: erforderliche Prämedikation mit Paracetamol^c - supportive Therapie (z. B. Antiemetika, TLS-Prophylaxe) ≤ 20 mg Prednisolon/Tag^d - G-CSF (prophylaktisch oder zur Behandlung von Nebenwirkungen) Nicht erlaubte Begleitbehandlung - andere Chemotherapie, Immuntherapie gegen Krebs oder Radiotherapie^e - andere Prüfpräparate - fortlaufende Behandlung mit Kortikosteroiden (≥ 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) - Warfarin, Phenprocoumon oder anderen Vitamin-K-Antagonisten^f		
	a. Nach Auflösen der Toxizität war eine schrittweise Erhöhung der Dosis möglich, wenn die Patientin / der Patient für 2 Wochen mit der niedrigeren Dosierung stabil war. b. Es gab keine Begrenzung für die Dauer der Unterbrechung, der Abstand von 28 Tagen zwischen den Dosierungen musste aber eingehalten werden. Die letzte Dosierung von Obinutuzumab musste vor Tag 28 des Zyklus 12 erfolgen. c. Für die 1. Obinutuzumab-Dosierung mussten alle Patientinnen und Patienten auch Prednisolon oder Prednison i. v. und Antihistaminika i. v. bekommen. d. Prophylaxe mit Prednisolon während der Behandlung mit Ibrutinib nicht empfohlen e. Radiotherapie für lokale Läsionen nach Absprache mit der DCLLSG erlaubt f. alternative direkte orale Antikoagulantien (wie Rivaroxaban oder Dabigatran) oder Heparin erlaubt DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Wachstumsfaktor; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlyse-Syndrom		

Studiendesign

Die Studie CLL17 ist eine noch laufende, 3-armige, offene RCT zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber Ibrutinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß iwCLL-Kriterien (International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia-Kriterien) [6] behandlungsbedürftiger CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen und eine Lebenserwartung ≥ 6 Monate haben.

Insgesamt wurden 909 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zu einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib (N = 305), Ibrutinib (N = 301) oder Venetoclax + Obinutuzumab (N = 303) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion oder Tumorprotein-p53(TP53)-Mutationsstatus (TP53-Mutation und / oder 17p-Deletion vs. weder TP53-Mutation noch 17p-Deletion),

Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert) und Fitness (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6 und / oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min vs. CIRS ≤ 6 und Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in allen 3 Studienarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [7,8].

Die Patientinnen und Patienten wurden in allen Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, Rückzug der Einwilligung, nicht akzeptabler Toxizität, Tod oder bis zur maximalen Behandlungsdauer behandelt (nur für Venetoclax + Ibrutinib [maximal 15 Zyklen à 28 Tage] und Venetoclax + Obinutuzumab [maximal 12 Zyklen à 28 Tage]).

Der primäre Endpunkt der Studie CLL17 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitt

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zur Interimsanalyse (Datenschnitt vom 11.04.2025) heran. Dieser Datenschnitt war präspezifiziert nach 65 % (entspricht 138 Ereignissen) der erforderlichen PFS-Ereignisse und einer minimalen Beobachtungsdauer von 24 Monaten nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse dieses Datenschnitts herangezogen.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie CLL17 basieren ausschließlich auf Daten aus Publikation

Bei der Studie CLL17 handelt es sich um eine Investigator-initiated Trial (IIT). Der pU hat bei der Studiengruppe der IIT angefragt, ob für die Dossiererstellung ein Zugriff auf die Studiendaten der Studie CLL17 möglich ist, um diese für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verwenden zu können. Der Zugriff auf Unterlagen, Datensätze und Auswertungen zur Studie CLL17 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde seitens der Studiengruppe mit Verweis auf die alleinige Datenhoheit, die bei der Studiengruppe liege, nicht gewährt [9]. Entsprechend zieht der pU als Quelle für die Nutzenbewertung ausschließlich eine Publikation zur Studie heran [5]. Auf Basis dieser Publikation fehlt zur Studie CLL17 jedoch ein Großteil der für die vorliegende Nutzenbewertung erforderlichen Angaben und Auswertungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Vergleiche

Die Studie CLL17 war gemäß Studienplanung darauf ausgelegt, zeitlich begrenzte Kombinationstherapien (Venetoclax + Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab) mit einer kontinuierlichen Therapie (Ibrutinib) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zu vergleichen. Zu diesem Zweck waren folgende Vergleiche in der Studie CLL17 präspezifiziert:

- 1) Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
- 2) Venetoclax + Obinutuzumab vs. Ibrutinib

Vergleich 1) ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Demgegenüber ist Vergleich 2) nicht relevant, weil er nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert. Zusätzlich zu Vergleich 1) ist der Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab relevant, der in der Studie CLL17 nicht präspezifiziert war. Um eine Aussage zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) auf Basis der Studie CLL17 treffen zu können, müssten pro Endpunkt zusammenfassende Auswertungen zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber den beiden Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. Ibrutinib und Venetoclax + Obinutuzumab, vorliegen (d. h. eine einzelne Effektschätzung mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert gegenüber beiden Optionen der Vergleichstherapie). Solche Auswertungen liegen in den öffentlich verfügbaren Unterlagen zur Studie jedoch nicht vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, sofern verfügbar, Angaben zum Studienarm zu Venetoclax + Obinutuzumab deskriptiv den Angaben der zu bewertenden Intervention Venetoclax + Ibrutinib gegenübergestellt sowie Angaben zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib dargestellt.

Fehlende Angaben und Auswertungen zur Studie CLL17

Für den Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab sind für die Nutzenbewertung nicht alle erforderlichen Angaben und Auswertungen verfügbar. Zum einen betrifft dies Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zum anderen Angaben zum Studienverlauf, die erforderlich für die Bewertung der vorliegenden Studienergebnisse sind (Details siehe Abschnitt I 3.2: Charakterisierung der Studienpopulation, Angaben zum Studienverlauf). Darüber hinaus betrifft dies auch Studienergebnisse, wie beispielsweise die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Details siehe Abschnitt I 4.1).

Insgesamt stellen die fehlenden Angaben zur Studie CLL17 zwar nicht die Relevanz der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung infrage, auf Basis der verfügbaren Ergebnisse der Studie ist eine Abwägung von Vor- und Nachteilen über alle Endpunktkategorien hinweg jedoch nicht möglich (Details siehe Abschnitt I 4.3).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CLL17	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende ^a
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17)	bis zum (ggf. theoretischen) Zeitpunkt des Zyklus 18 und anschließend jährlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17	bis zum (ggf. theoretischen) Zeitpunkt des Zyklus 18 und anschließend jährlich
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	bis zu 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung
SUEs ^b	bis zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder 3 Jahre nach Ende der Studienbehandlung (je nachdem, was zuerst eintritt)
weitere Endpunkte zu UEs ^c	
größere Blutungen	bis zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder 3 Jahre nach Ende der Studienbehandlung (je nachdem, was zuerst eintritt)
Tumorlysesyndrom	bis zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder 3 Jahre nach Ende der Studienbehandlung (je nachdem, was zuerst eintritt)
Reaktivierung einer Hepatitis B	
Auftreten einer neuen Hypertonie	
Infektionen (CTCAE-Grad > 2)	bis zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
kardiales Ereignis	
spät auftretende Neutropenie mindestens Grad 3	
sekundäre Primärmalignome	bis zum Tod oder Studienende ^a
a. Studienende ist etwa 5 Jahre nach Ende der Rekrutierung geplant. b. SUEs, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienbehandlung besteht, werden bis zum Studienende beobachtet. c. gemäß Studienprotokoll als „AEs of Special Interest“ bzw. als „AEs of particular interest“ bezeichnete Ereignisse mit geplanter abweichender Beobachtungsdauer AE: adverse event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CLL17: Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für unerwünschte Ereignisse (UEs) im Allgemeinen sind in der Studie CLL17 systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zu 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung erhoben wurden. Schwerwiegende UEs (SUEs) sowie einzelne Endpunkte zu UEs (gemäß Studienprotokoll als „Adverse Events [AEs] of Special Interest“ bzw. als „AEs of particular

interest“ bezeichnete Ereignisse, im Folgenden zusammenfassend als UEs von besonderem Interesse bezeichnet) wurden gemäß Studienplanung dagegen über einen längeren Zeitraum erhoben. Größtenteils erfolgte die Erhebung entweder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder bis zu 3 Jahre nach Ende der Studienbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat. Für UEs, schwere UEs, SUEs und den Großteil der UEs von besonderem Interesse ergeben sich daraus potenziell systematisch verkürzte Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben.

Für sekundäre Primärmalignome wurden die Patienten und Patienten in der Studie dagegen unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie bis zum Studienende beobachtet. Auch die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität war in der Studie CLL17 gemäß Studienplanung nicht an das Behandlungsende gekoppelt, sondern sollte während der Behandlung zu definierten Zeitpunkten bis zum (ggf. theoretischen) Zeitpunkt des Zyklus 18 erfolgen und anschließend jährlich. Grundsätzlich ist eine solche Erhebung über den gesamten Zeitraum der Studie sinnvoll, da auf Basis der daraus resultierenden Ergebnisse bei ausreichenden Rückläufen eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten ableitbar ist.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303
CLL17			
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	66 [59; 73]	65 [59; 72]	66 [58; 71]
Geschlecht [w / m], %	33 ^a / 67	35 ^a / 65	29 ^a / 71
Abstammung, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Region, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
ECOG-PS, n (%)			
0	188 (62)	186 (62)	184 (61)
1	k. A.	k. A.	k. A.
2	k. A.	k. A.	k. A.
Zeit zwischen Diagnose und Studieneintritt [Monate], Median [Q1; Q3]	36,1 [14,2; 67,2]	33,8 [13,0; 72,7]	33,1 [12,3; 65,8]
Art der Erkrankung, n (%)			
CLL	k. A.	k. A.	k. A.
SLL	k. A.	k. A.	k. A.
CIRS-Score, Median [Q1; Q3]	3 [1; 5]	3 [1; 6]	3 [1; 6]
Kreatinin Clearance [ml/min], Median [Q1; Q3]	77,3 [64,3; 95,9]	80,1 [66,0; 98,8]	79,3 [64,1; 99,2]
Binet-Stadium, n (%)			
A	92 (30)	75 (25)	71 (23)
B	94 (31)	111 (37)	106 (35)
C	119 (39)	114 (38)	126 (42)
zytogenetische Subgruppe, n (%)			
Deletion 17p	12 (4)	15 (5)	19 (6)
Deletion 11q	49 (16)	65 (22)	55 (18)
Trisomie 12	49 (16)	51 (17)	47 (16)
keine Abnormalitäten	81 (27)	53 (18)	69 (23)
Deletion 13q	113 (37)	116 (39)	113 (37)
IGHV-Mutationsstatus, n (%)			
mutiert	129 (42)	126 (42)	129 (43)
unmutiert	172 (56)	171 (57)	171 (56)
nicht zu bewerten	4 (1)	4 (1)	3 (1)
TP53-Mutation, n (%)			
mutiert	22 (7)	19 (6)	20 (7)
unmutiert	283 (93)	282 (94)	283 (93)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303
komplexer Karyotyp, n (%) ^b			
< 3 Aberrationen	212 (80)	207 (78)	233 (84)
≥ 3 bis < 5 Aberrationen	39 (15)	48 (18)	27 (10)
≥ 5 Aberrationen	14 (5)	10 (4)	15 (6)
ß2-Mikroglobulin [mg/l], Median [Q1; Q3]	4,4 [3,4; 5,8]	4,3 [3,4; 5,6]	4,5 [3,4; 5,8]
Therapieabbruch, n (%) ^c	67 (22)	99 (33)	43 (14)
Studienabbruch, n (%) ^d	25 (8 ^a)	28 (9 ^a)	35 (12 ^a)
a. eigene Berechnung b. Prozente basieren auf jeweils 265 Patientinnen und Patienten in jedem Arm c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm 1 (Ibrutinib) vs. Kontrollarm 2 (Venetoclax + Obinutuzumab) waren (Prozentangaben: eigene Berechnung bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (17 % vs. 25 % vs. 10 %), Krankheitsprogression (< 1 % vs. 4 % vs. < 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 2 % vs. Kontrollarm 1: 2 % vs. Kontrollarm 2: 1 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. d. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm 1 (Ibrutinib) vs. Kontrollarm 2 (Venetoclax + Obinutuzumab) waren (Prozentangaben: eigene Berechnung bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 4 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 4 % vs. Kontrollarm 1: 5 % vs. Kontrollarm 2: 7 %). CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region; k. A.: keine Angabe; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich			

Die Patientencharakteristika in der Studie CLL17 sind zwischen den 3 Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und überwiegend männlich (68 %). In den 3 Behandlungsarmen wiesen jeweils ca. 62 % aller Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf. Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 sind für die Studie CLL17 nicht verfügbar. 26 % der Patientinnen und Patienten hatten bei Studieneinschluss eine Erkrankung im Binet-Stadium A, 34 % im Binet-Stadium B und 39 % im Binet-Stadium C.

Im Ibrutinib-Arm brachen mit 33 % mehr Patientinnen und Patienten die Therapie ab als im Venetoclax + Ibrutinib-Arm (22 %) oder im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm (14 %). Dieser Unterschied ist insbesondere auf den höheren Anteil an UEs, die zum Therapieabbruch

fürten (Venetoclax + Ibrutinib: 17 %; Ibrutinib: 25 %; Venetoclax + Obinutuzumab: 10 %), und Krankheitsprogression (Venetoclax + Ibrutinib: < 1 %; Ibrutinib: 4 %; Venetoclax + Obinutuzumab: < 1 %) zurückzuführen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303
CLL17			
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate] ^a			
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.	k. A.
a. Laut Angaben in der Publikation zur Studie CLL17 wurden die Patientinnen und Patienten im Median [Min; Max]: 34,2 [0; 49] Monate beobachtet. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Für die Studie CLL17 liegen weder Angaben zur Behandlungsdauer noch Angaben zur Beobachtungsdauer für die einzelnen Studienarme vor. Es liegt lediglich eine zusammenfassende Angabe zur Beobachtungsdauer über alle Studienarme vor (im Median 34,2 Monate).

Aus der Studienplanung geht hervor, dass die Behandlung in den 3 Studienarmen über eine unterschiedliche maximale Dauer geplant war. Während die Behandlung im Venetoclax + Ibrutinib-Arm auf maximal 15 Zyklen und im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm auf maximal 12 Zyklen à jeweils 28 Tage begrenzt war, erfolgte im Ibrutinib-Arm die Behandlung bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, Rückzug der Einwilligung, nicht akzeptabler Toxizität oder Tod, ohne weitere zeitliche Beschränkung. Entsprechend waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts in diesem Studienarm noch 199 (66,1 %) der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit der Studienmedikation, während in den beiden anderen Studienarmen keine Patientin bzw. kein Patient zu diesem Zeitpunkt noch die Studienmedikation erhielt. Auf Basis dieser Angabe ist davon auszugehen, dass sich die

Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen auch tatsächlich unterscheidet. Welche Unterschiede vorliegen und inwiefern sich diese auf die Beobachtungsdauer der einzelnen Endpunkte auswirken, bleibt jedoch unklar. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende geknüpft, sodass für diese Endpunkte bei unterschiedlicher Behandlungsdauer auch von Unterschieden in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen auszugehen ist.

Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind für die Interpretation der Studienergebnisse in der Nutzenbewertung notwendig. Die Konsequenzen, die sich für die Nutzenbewertung aus den fehlenden Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer ergeben, sind in den Anmerkungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen beschrieben (siehe Abschnitt I 4.1).

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)		
	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Obinutuzumab N = 301
CLL17			
Gesamt	14 (4,6 ^a)	31 (10,3 ^a)	15 (5,0 ^a)
Chemoimmuntherapie	3 (21,4)	2 (6,5)	0 (0)
Bendamustin / Rituximab	3 (21,4)	2 (6,5)	0 (0)
BTKi-basierte Therapie	5 (35,7)	7 (22,6)	10 (66,7)
Acalabrutinib	0 (0)	3 (9,7)	5 (33,3)
Ibrutinib	3 (21,4)	1 (3,2)	1 (6,7)
Ibrutinib / Obinutuzumab	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)
Zanubrutinib	2 (14,3)	2 (6,5)	4 (26,7)
Venetoclax-basierte Therapie	4 (28,6)	19 (61,3)	2 (13,3)
Epcoritamab / Venetoclax	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Obinutuzumab / Venetoclax	0 (0)	9 (29,0)	1 (6,7)
Rituximab / Venetoclax	2 (14,3)	7 (22,6)	0 (0)
Venetoclax	0 (0)	3 (9,7)	1 (6,7)
BTKi + Venetoclax-basierte Therapie	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Ibrutinib / Venetoclax	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
andere Therapien	1 (7,1)	3 (9,7)	3 (20,0)
Adriamycin / Dexamethason / Vincristin	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)
alloSCT	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Brentuximab vedotin / Cyclophosphamid / Dacarbazin / Dexamethason / Doxorubicin / Etoposid	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)
Carboplatin / Dexamethason / Etoposid / Ifosfamid/ Rituximab	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)
Chlorambucil / Rituximab	0 (0)	1 (3,2)	1 (6,7)
Cyclophosphamid	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)
a. eigene Berechnung; Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten			
alloSCT: allogene Stammzelltransplantation; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapie war in der Studie CLL17 gemäß Studienplanung nicht eingeschränkt. In Modul 4 A legt der pU Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien

vor. Angaben zur 1. Folgetherapie sind für die Studie CLL17 nicht verfügbar. Bezogen auf die Gesamtpopulation haben im Venetoclax + Ibrutinib-Arm 4,6 %, im Ibrutinib-Arm 10,3 % und im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm 5,0 % der Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Folgetherapie erhalten.

In der Studie CLL17 erhielt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten über alle Behandlungsarme hinweg als Folgetherapie eine Venetoclax-basierte Therapie oder eine Therapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi). Im Venetoclax + Ibrutinib-Arm erhielten 14,3 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie Venetoclax + Rituximab und 35,7 % eine BTKi-basierte Therapie, im Ibrutinib-Arm 61,3 % eine Venetoclax-basierte Therapie und im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm 66,7 % eine BTKi-basierte Therapie.

Gemäß S3-Leitlinie wird eine Rezidiv-Therapie bei symptomatischer Erkrankung und / oder hämatopoetischer Insuffizienz empfohlen [10]. Bei frühem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung sollte dabei ein Wechsel auf eine andere zielgerichtete Substanzklasse erfolgen, während bei spätem Rezidiv nach einer zeitlich limitierten Vortherapie mit Venetoclax eine erneute Venetoclax-basierte Therapie erfolgen kann (kombiniert mit dem CD20-Antikörper Rituximab). Bei Auftreten eines Rezidivs nach Therapieabbruch eines BTKi aufgrund von Intoleranz / Nebenwirkungen kann zudem auch ein Wechsel auf einen alternativen BTKi erfolgen [10]. In der Studie CLL17 wurde entsprechend den Empfehlungen beim überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten ein Substanzklassenwechsel vorgenommen, von Venetoclax-basierter Therapie auf BTKi bzw. von BTKi auf Venetoclax-basierte Therapie. Darüber hinaus erfolgte bei einigen Patientinnen und Patienten eine erneute Therapie mit derselben Substanzklasse.

Insgesamt entsprechen die in der Studie CLL17 eingesetzten Folgetherapien den Leitlinienempfehlungen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CLL17	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CLL17 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, da die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in Studienzentren in Europa, darunter auch Zentren in Deutschland, behandelt wurde und die Mehrheit der Studienzentren an deutschen Standorten lokalisiert war. Des Weiteren führt der pU aus, dass die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika denen der erwarteten Zielpopulation in Deutschland entsprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels EORTC Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17 (EORTC QLQ-CLL17)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
 - erhoben mittels EORTC QLQ-CLL17
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Blutungen
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Blutungen	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs
CLL17	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^d
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Es liegen keine Auswertungen zu diesem Endpunkt vor. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt d. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CLL17: Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Anmerkungen zu Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie CLL17 Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität über die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL17 erhoben werden. Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten liegen in den öffentlich verfügbaren Unterlagen zur Studie jedoch nicht vor.

Nebenwirkungen

Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU auf Basis der Informationen aus der Publikation für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ausschließlich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Vergleichende Analysen zwischen den Studienarmen fehlen jedoch.

In der vorliegenden Datensituation bleibt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern unklar, ob

unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen vorliegen (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Daher lässt sich nicht beurteilen, ob in der vorliegenden Situation das relative Risiko ein geeignetes Effektmaß für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist (im Gegensatz zum Hazard Ratio könnte das relative Risiko auf Basis der vorliegenden Angaben berechnet werden). Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung daher keine geeigneten Daten zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor.

Spezifische UEs

In den öffentlichen Studienunterlagen der Studie CLL17 sind die UEs nach SOC und PT ausschließlich getrennt nach CTCAE-Grad dargestellt, mit den Kategorien Grad 1 oder 2, Grad 3, Grad 4 und Grad 5. Nach Angaben in der Publikation zur Studie werden dabei nur SOC und PT dargestellt, die mit Grad 3 oder 4 bei mindestens 2 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind oder die bei mindestens 1 Patientin oder Patienten mit Grad 5 aufgetreten sind. Für die Darstellung der häufigen UEs unabhängig vom Schweregrad in Modul 4 A addiert der pU die in der Publikation zur Studie angegebenen Patientinnen und Patienten mit Ereignis aller Kategorien auf (Grad 1 oder 2, 3, 4, und 5). Aufgrund des angelegten Schwellenwertes wird jedoch davon ausgegangen, dass die häufigen UEs von Grad 1 oder 2 nicht vollständig sind, da deren Darstellung vom Auftreten der Ereignisse mit Grad 3, 4 und 5 abhängt. Für die Nutzenbewertung liegen somit keine geeigneten Daten zu den häufigen UEs unabhängig vom Schweregrad vor.

Für die Darstellung der schweren UEs nach CTCAE-Grad ≥ 3 in Modul 4 A addiert der pU die in der Publikation zur Studie angegebenen Patientinnen und Patienten mit Ereignis der UEs mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 auf. Wie zuvor beschrieben, umfassen die Angaben in der Publikation UEs, die mit CTCAE-Grad 3 oder 4 bei mindestens 2 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind oder die bei mindestens 1 Patientin oder Patienten mit Grad 5 aufgetreten sind. Da dieser in der Studie gewählte Schwellenwert von 2 % der Patientinnen und Patienten pro Studienarm (entspricht in allen Studienarmen 6 Patientinnen und Patienten) unter dem gemäß Modulvorlage geforderten Schwellenwert liegt (Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind), wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu den häufigen schweren UEs in Modul 4 A vollständig sind und werden entsprechend dargestellt.

Zu den häufigen SUEs liegen in Modul 4 A keine Auswertungen vor, da sie in den öffentlich verfügbaren Unterlagen nicht dargestellt sind. Insgesamt werden in der vorliegenden Bewertung daher ausschließlich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten zu den häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT dargestellt (siehe I Anhang C).

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Blutungen	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs
CLL17	N	N	– ^b	– ^b	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^d
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Es liegen keine Auswertungen zu diesem Endpunkt vor. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CLL17: Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Für Endpunkte zu Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17), gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17) sowie für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine (geeigneten) Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen schweren UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib		Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab		Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
CLL17					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	305	k. A. 13 (4,3)	301	k. A. 14 (4,7)	0,96 [0,45; 2,05] ^a ; k. A.
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	305	k. A. 13 (4,3)	303	k. A. 22 (7,3)	k. A.
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)				keine Daten ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-CLL17)				keine Daten ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30				keine Daten ^b	
EORTC QLQ-CLL17				keine Daten ^b	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	303	k. A. 299 (98,7)	298	k. A. 293 (98,3)	–
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	303	k. A. 299 (98,7)	295	k. A. 294 ^c (99,7)	–
SUEs					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	303	k. A. 142 (46,9)	298	k. A. 142 (47,7)	k. A.
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	303	k. A. 142 (46,9)	295	k. A. 189 ^c (64,1)	k. A.
schwere UEs ^d					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	303	k. A. 190 (62,7)	298	k. A. 202 (67,8)	k. A.
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	303	k. A. 190 (62,7)	295	k. A. 243 ^c (82,4)	k. A.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib		Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab		Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UEs ^e					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	303	k. A. 51 (16,8)	298	k. A. 74 (24,8)	k. A.
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	303	k. A. 51 (16,8)	295	k. A. 31 (10,5 ^c)	k. A.
Blutungen				keine geeigneten Daten ^b	
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	303	k. A. 22 (7,3)	298	k. A. 34 (11,4)	k. A.
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	303	k. A. 22 (7,3)	295	k. A. ^f	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)					
Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	303	k. A. 76 (25,1)	298	k. A. 74 (24,8)	k. A.
Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab	303	k. A. 76 (25,1)	295	k. A. ^f	k. A.
a. HR und 95 %-KI stammen aus einem nicht stratifizierten Cox-Proportional Hazards-Modell. b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung c. eigene Berechnung d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Gemäß Modul 4 A und Publikation zur Studie CLL17 definiert als Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen. f. In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Angaben vor. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CLL17: Quality of Life Questionnaire – Chronic Lymphocytic Leukemia-17; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib und einer Behandlung mit Ibrutinib. Für die Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL17) liegen keine Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine Angaben zu Effektschätzungen vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Aufgrund fehlender Angaben und Ergebnisse zur Studie CLL17 keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte möglich

Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben, sind für den Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab für die Nutzenbewertung nicht alle erforderlichen Angaben und Auswertungen verfügbar. Allein für den Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib mit Ibrutinib liegt zum Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektschätzung vor, anhand derer sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Auch für diesen Vergleich liegen zu weiteren Endpunkten keine Effektschätzungen vor. Insgesamt kann keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien vorgenommen werden.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Venetoclax + Ibrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	▪ Ibrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - oder ▪ Acalabrutinib ± Obinutuzumab - oder ▪ Zanubrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der GBA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der seine Bewertung auf die Ergebnisse zum Vergleich Venetoclax + Ibrutinib mit Ibrutinib aus der Studie CLL17 stützt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. University of Cologne. A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) [online]. [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003854-99.
3. University of Cologne. A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - CLL17 [online]. 2026 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500439-35-00>.
4. German CLL Study Group. Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) (CLL17) [online]. 2026 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04608318>.
5. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C et al. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2026; 394(11): 1084-1096. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2515458>.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131(25): 2745-2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>.
7. Abbvie. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 05.2026 [Zugriff: 25.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Johnson&Johnson. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten [online]. 02.2026 [Zugriff: 25.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Deutsche C. L. L. Studiengruppe. Schreiben der DCLLSG zur CLL17-Studie [unveröffentlicht]. 2026.

10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Venetoclax + Ibrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
(venetoclax OR ABT-199 OR GDC-0199 OR RG-7601) AND (ibrutinib OR PCI-32765) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(venetoclax* OR ABT-199 OR ABT199 OR (ABT 199) OR GDC-0199 OR GDC0199 OR (GDC 0199) OR RG-7601 OR RG7601 OR (RG 7601)) AND (ibrutinib* OR PCI-32765 OR PCI32765 OR (PCI 32765))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
ibrutinib [Contain all of these terms] AND (venetoclax, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG-7601, RG7601) [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Gesamtüberleben

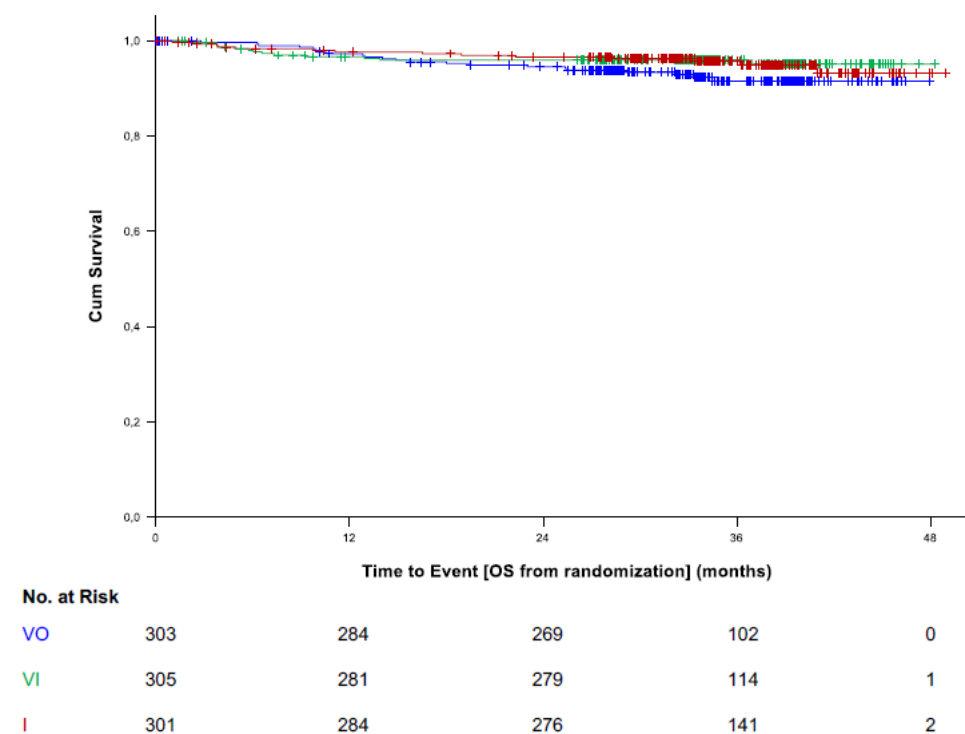


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CLL17, Datenschnitt vom 11.04.2025

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC^b und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298	Venetoclax + Obinutuzumab N = 295
CLL17			
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	190 (62,7)	202 (67,8)	243 ^c (82,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (27,7)	49 (16,4)	k. A. ^d
Anämie	12 (4,0)	13 (4,4)	k. A. ^d
Neutropenie	67 (22,1)	25 (8,4)	k. A. ^d
Herzerkrankungen	22 (7,3)	34 (11,4)	k. A. ^d
Vorhofflimmern	11 (3,6)	12 (4,0)	k. A. ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (5,9)	23 (7,7)	k. A. ^d
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (3,0)	9 (3,0)	k. A. ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (25,1)	74 (24,8)	k. A. ^d
COVID-19	26 (8,6)	20 (6,7)	k. A. ^d
Pneumonie	22 (7,3)	22 (7,4)	k. A. ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (6,3)	18 (6,0)	k. A. ^d
Untersuchungen	32 (10,6)	30 (10,1)	k. A. ^d
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (8,6)	16 (5,4)	k. A. ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (4,3)	10 (3,4)	k. A. ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (3,0)	21 (7,0)	k. A. ^d
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (5,9)	26 (8,7)	k. A. ^d
Erkrankungen des Nervensystems	15 (5,0)	10 (3,4)	k. A. ^d

Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib bzw. Venetoclax + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298	Venetoclax + Obinutuzumab N = 295
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,0)	13 (4,4)	k. A. ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,7)	10 (3,4)	k. A. ^d
Gefäßerkrankungen	25 (8,3)	31 (10,4)	k. A. ^d
Hypertonie	23 (7,6)	28 (9,4)	k. A. ^d
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Keine Angaben zur MedDRA-Version; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. eigene Berechnung d. Auf SOC- und PT- Ebene liegen in Modul 4 A keine Angaben vor. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis			

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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.

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).“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.6
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	II.7
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.7
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.7
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.8
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.9
II 2.5 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Literatur.....	II.13

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.9

II Abkürzungsverzeichnis

Seite

Abkürzung	Bedeutung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht ein Bedarf an Therapien, welche die Vorteile der Verträglichkeit und geringen Therapiebelastung der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren mit der zeitlichen Begrenzung einer hochwirksamen und dennoch alltagstauglichen Therapie bei effektiver Krankheitskontrolle zusammenbringen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf die Beschlüsse des GBA zu Acalabrutinib (in Kombination mit Venetoclax bzw. zusätzlich mit Obinutuzumab) aus dem Jahr 2025 [2,3]. Die dort beschlossenen Patientenzahlen in Höhe von ca. 3200 Patientinnen und Patienten zieht der pU für die GKV-Zielpopulation heran.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, die Beschlüsse zu Acalabrutinib zugrunde zu legen, ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebiets nachvollziehbar. In den dazugehörigen Dossierbewertungen zu Acalabrutinib [4-7] wurde die Patientenzahl trotz einiger Kritikpunkte (insbesondere ältere Datenbasis) als in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU sind keine wesentlichen Änderungen der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren zu erwarten.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Venetoclax + Ibrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	3200	Die Angabe beruht auf den beschlossenen Patientenzahlen aus den beiden vorherigen Verfahren im selben Anwendungsgebiet [2,3]. In den dazugehörigen Dossierbewertungen zu Acalabrutinib [4-7] wurde die Patientenzahl trotz einiger Kritikpunkte (insbesondere ältere Datenbasis) als in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet.
a. Angabe des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der GBA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Der GBA hat für Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab sowie Venetoclax + Acalabrutinib, da die Kombinationen nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,8-11]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben nicht im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation, sondern es wird auf Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ verwiesen.

Für Ibrutinib und Acalabrutinib (jeweils als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab) sowie Zanubrutinib ist den Fachinformationen [9-11] keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2026 wieder.

Für Venetoclax (nur in der Kombination mit Obinutuzumab) stehen wirtschaftlichere Varianten (z. B. je 1-mal 14 Stück à 10 mg, 7 Stück à 50 mg und 7 Stück à 100 mg sowie 3-mal 14 Stück à 100 mg und 10-mal 112 Stück à 100 mg) zur Verfügung, sodass die Arzneimittelkosten überschätzt sind.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Obinutuzumab Kosten für die Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol und Diphenhydramin an. Die Berücksichtigung der Prämedikation ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass er für Diphenhydraminhydrochlorid ein Präparat ansetzt, das ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen ist [12]. Stattdessen könnte Dimetinden als Antihistaminikum veranschlagt werden.

Für alle Therapien können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie zum Beispiel für diverse Überwachungsleistungen angesetzt werden, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,8-11].

Der pU weist Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Obinutuzumab aus. Seine Angaben sind pro Zubereitung zum Stand 01.06.2025 plausibel [13]. Unter Berücksichtigung einer 1-maligen Vorbereitung beider Infusionsbeutel für die Gabe an Tag 1 und ggf. Tag 2 gemäß der Fachinformation [8] können abweichend etwas niedrigere Kosten entstehen.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Venetoclax + Ibrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	1. Jahr: 130 126,11 2. Jahr: 22 962,30	1. Jahr und 2. Jahr: 0	1. Jahr und 2. Jahr: 0	1. Jahr: 130 126,11 2. Jahr: 22 962,30	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Ibrutinib + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	1. Jahr: 95 151,35 Folgejahre: 75 155,59	1. Jahr: 19,62 Folgejahre: 0	1. Jahr: 900,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 96 070,97 Folgejahre: 75 155,59	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind pro Zubereitung plausibel. Unter Berücksichtigung einer 1-maligen Vorbereitung beider Infusionsbeutel für die Gaben an Tag 1 und ggf. Tag 2 können abweichend etwas niedrigere Kosten entstehen.
Ibrutinib		1. Jahr und Folgejahre: 75 155,59	1. Jahr und Folgejahre: 0	1. Jahr und Folgejahre: 0	75 155,59	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Venetoclax + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	1. Jahr: 86 603,77	1. Jahr: 19,62	1. Jahr: 900,00	1. Jahr: 87 523,39	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Venetoclax wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind pro Zubereitung plausibel. Unter Berücksichtigung einer 1-maligen Vorbereitung beider Infusionsbeutel für die Gaben an Tag 1 und ggf. Tag 2 können abweichend etwas niedrigere Kosten entstehen.
Acalabrutinib + Obinutuzumab		1. Jahr: 95 177,85 Folgejahre: 75 182,09	1. Jahr: 19,62 Folgejahre: 0	1. Jahr: 900,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 96 097,47 Folgejahre: 75 182,09	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind pro Zubereitung plausibel. Unter Berücksichtigung einer 1-maligen Vorbereitung beider Infusionsbeutel für die Gaben an Tag 1 und ggf. Tag 2 können abweichend etwas niedrigere Kosten entstehen.
Acalabrutinib		1. Jahr und Folgejahre: 75 182,09	1. Jahr und Folgejahre: 0	1. Jahr und Folgejahre: 0	1. Jahr und Folgejahre: 75 182,09	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zanubrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	1. Jahr und Folgejahre: 66 643,53	1. Jahr und Folgejahre: 0	1. Jahr und Folgejahre: 0	1. Jahr und Folgejahre: 66 643,53	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es fallen keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
a. Angaben des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Eine umfassende quantitative Einschätzung der Versorgungsanteile ist laut pU nach der Zulassung von Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich. Der pU weist darauf hin, dass gemäß der Fachinformation Venetoclax lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert ist [1]. Diese Kontraindikation würde die Versorgungsanteile dem pU zufolge nicht wesentlich beeinflussen. Venetoclax würde in der Regel ambulant angewendet. Zu Beginn der Therapie könne aber auch eine stationäre Anwendung, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko eines Tumor-Lyse-Syndroms, sinnvoll sein.

II 3 Literatur

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

1. AbbVie Deutschland. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. 05.2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax) [online]. 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7590/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1208.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab) [online]. 2025 [Zugriff: 10.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7591/2025-12-18_AM-RL-XII-XIIa_Acalabrutinib_D-1228_BAnz.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax); Addendum zum Projekt A25-85 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-35>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab); Addendum zum Projekt A25-91 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-36>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-85>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-91>.

8. Roche Registration. Gazyvaro 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2026.
9. Janssen-Cilag International. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten. 02.2026.
10. AstraZeneca. Calquence 100 mg Filmtabletten. 07.2025.
11. BeOne Medicines Ireland. Brukinsa 80 mg Hartkapseln. 10.2025.
12. Recordati. Betadorm-D [online]. 09.2025 [Zugriff: 31.08.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.