

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Venetoclax	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aCD20-AB	Anti-CD20-Antikörper (anti-CD20 antibody)
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität)
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BAK	B-Zell-Lymphom-2-Homologer-Antagonist/Killer (B-Cell Lymphoma 2-Homologous Antagonist/Killer)
BAX	B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X (B-Cell Lymphoma 2-associated X Protein)
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor)
BID	BH3 Interacting Domain Death Agonist
BIM	B-Cell Lymphoma 2-Interacting Mediator of Cell Death
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity (komplementabhängige Zytotoxizität)
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EC ₅₀	Durchschnittliche mittlere effektive Konzentration (Half Maximal Effective Concentration)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
K _i	Inhibitionskonstante
MCL-1	Myeloid Cell Leukemia 1 Protein
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PUMA	P53 Upregulated Modulator of Apoptosis
PZN	Pharmazentralnummer
p53	Tumorsuppressorprotein 53
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SRC	Sarkoma-Kinase (Sarcoma Kinase)
SYK	Milz-Tyrosinkinase (Spleen Tyrosine Kinase)
<i>TP53</i>	Gen kodierend für das Tumorsuppressorprotein p53
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Venetoclax + Acala-brutinib ± Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
Venetoclax + Ibrutinib	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	L01XX52
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
– ^a	EU/1/16/1138/001	10 mg	10 Filmtabletten
12448757	EU/1/16/1138/002	10 mg	14 Filmtabletten
– ^a	EU/1/16/1138/003	50 mg	5 Filmtabletten
12448786	EU/1/16/1138/004	50 mg	7 Filmtabletten
12448792	EU/1/16/1138/005	100 mg	7 Filmtabletten
12448800	EU/1/16/1138/006	100 mg	14 Filmtabletten
12448817	EU/1/16/1138/007	100 mg	112 Filmtabletten
18320202 ^a	EU/1/16/1138/008	100 mg	360 Filmtabletten
a: Packungsgröße ist in Deutschland nicht in Vertrieb.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die Zulassungserweiterung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib (Venetoclax + Ibrutinib) sowie in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab) bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL). Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL ist Venetoclax bereits seit März 2020 in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen [1].

Chronische Lymphatische Leukämie

Die CLL stellt die häufigste Form der leukämischen Erkrankungen im Erwachsenenalter dar [2]. Sie ist eine lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie, die fast ausschließlich einen indolenten Verlauf zeigt [3]. Spezifische genetische Mutationen und chromosomale Aberrationen tragen zur leukämischen Transformation bei, wobei die genaue Ätiologie nicht entschlüsselt ist [4, 5]. Charakteristisch ist die klonale Expansion der B-Lymphozyten (synonym „B-Zellen“), die zu einer Akkumulation an funktionsgestörten, reifen, kleinzelligen B-Zellen im Blut, Knochenmark, Lymphknoten und Milz führt [4]. Zu Beginn verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch, weshalb die Diagnose meist bei routinemäßigen Blutuntersuchungen als Zufallsbefund gestellt wird. Zu den krankheitsbezogenen Symptomen zählen u.a. Lymphadenopathien, Spleno- und Hepatomegalien, Knochenmarkinsuffizienz, Autoimmunzytopenien und B-Symptomatik (Fieber ungeklärter Ursache, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust), sowie Fatigue und erhöhte Infektanfälligkeit [6, 7]. Sowohl biologisch als auch klinisch kann die Erkrankung ausgeprägt heterogen auftreten. Einige

Patienten verbleiben über Jahre in einem symptomfreien Krankheitsstadium, das keine Therapie erfordert. Bei anderen hingegen treten die klinischen Symptome rascher auf und machen den zeitnahen Beginn einer Behandlung notwendig. Genetische Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit CLL häufig verschiedene genetische Aberrationen aufweisen, die jeweils mit unterschiedlichen Prognosen einhergehen [3, 6].

B-Zellen

Im gesunden Organismus sind B-Zellen Teil der humoralen Immunantwort und für die Erkennung von meist körperfremden Antigenen und für die Bildung spezifischer, gegen die erkannten Antigene gerichteten Antikörper verantwortlich. Die humorale Immunantwort ist auf die Produktion von Antikörpern begrenzt und endet physiologisch mit dem Ende einer Infektion bzw. der Antigen-Erkennung und der Bildung von B-Gedächtniszellen [8].

Bei der CLL liegen hingegen immunologisch dysfunktionale, maligne B-Zellen vor, welche der physiologischen Regulation entgehen. Diese unterscheiden sich immunphänotypisch von gesunden B-Zellen und sind typischerweise Cluster of Differentiation (CD)5- und CD23-positiv [4, 9]. Charakteristische Oberflächenproteine gesunder B-Zellen sind CD19 und CD20, wobei letzteres zur Unterscheidung von Stammzellen und gereiften B-Zellen herangezogen werden kann. Für B-Zellen der CLL ist eine verminderte Expression von CD20 typisch [3, 9]. Im Rahmen der Diagnostik der CLL dienen die Zell-Oberflächenmarker CD19, CD23, die Koexpression von CD5 und eine schwache Expression von CD20 zur Diagnosestellung.

B-Zell-Rezeptor-Signalweg

Der B-Zell-Rezeptor (BCR) ist ein hochspezialisierter Multiproteinkomplex, bestehend aus einem membranständigen Immunglobulinmolekül (Antikörper) zur spezifischen Antigenerkennung sowie einer Signaltransduktions-Untereinheit zur intrazellulären Signalweiterleitung. Die Bindung eines fremden Antigens an das Immunglobulin löst in der B-Zelle eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die schließlich zur Zellproliferation und zur Differenzierung in Antikörper-sekretierende Plasmazellen führt [10]. Der BCR-Signalweg ist somit zentral für die Aktivierung und Funktion von B-Zellen.

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) nimmt eine Schlüsselrolle im BCR-Signalweg ein [11]. Nach Aktivierung des BCR durch einen Antigenkontakt wird die BTK zur Zellmembran rekrutiert. Zunächst wird sie durch Phosphorylierung durch die Milz-Tyrosinkinasen (Spleen Tyrosine Kinase, SYK) oder die Sarkom-Kinasen (Sarcoma Kinase, SRC) aktiviert, wodurch ihre katalytische Aktivität gesteigert und ihre stabile aktive Konformation ermöglicht wird. Anschließend phosphoryliert die aktivierte BTK nachgeschaltete Effektor-Kinasen und reguliert so zentrale Funktionen der B-Zellen wie Proliferation, Apoptosehemmung und Differenzierung. Außerdem reguliert der BCR-Signalweg das sogenannte Homing, also die Einwanderung und den Verbleib von Immunzellen in lymphatisches Gewebe wie zum Beispiel Lymphknoten oder Knochenmark [10, 12, 13].

Bei der CLL trägt die konstitutive Aktivierung des BCR-Signalwegs zu einer unkontrollierten Proliferation von reif erscheinenden, jedoch funktionsgestörten B-Lymphozyten bei [14]. Die Inhibition der BTK als Schlüsselenzym der Signalkaskade des BCR stellt somit ein wertvolles

therapeutisches Ziel in der Behandlung der CLL dar, weil sie nicht nur die Teilung maligner Zellen reduziert, sondern auch das BCR-abhängige Homing in lymphatische Kompartimente blockiert. Hierdurch werden CLL-Zellen aus den Lymphknoten ausgeschwemmt und verlieren den Kontakt zu ihrem tumorfördernden Mikromilieu [15].

Apoptose-Signalwege

Im Lebenszyklus der B-Zellen nimmt neben dem BCR- auch der Apoptose-Signalweg eine entscheidende Schlüsselfunktion ein, indem er dafür sorgt, dass B-Zellen nach Beendigung ihrer Funktion abgebaut werden. Dies ist insbesondere deshalb erforderlich, weil diese Zellen zuvor nach Antigen-Kontakt durch BCR-vermitteltes Signalling eine massenhafte Proliferation durchlaufen haben, um die humorale Immunantwort aufzubauen, und nun nach Wegfall des stimulierenden Antigens wieder eliminiert werden müssen. Die Apoptose kann über eine extrinsische und eine intrinsische Signalkaskade ausgelöst werden [16]. Die extrinsische Signalkaskade wird durch eine Liganden-Rezeptor-Interaktion aktiviert. In der CLL spielt jedoch insbesondere die intrinsische Signalkaskade eine Rolle, im Rahmen derer die Expression des Gens *TP53*, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert, eine entscheidende Rolle einnimmt. Die intrinsische Signalkaskade wird bspw. durch genotoxischen Stress wie Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Schäden ausgelöst. Infolge dieser Schäden reichert sich aktiviertes p53 in der Zelle an, was als wichtiges Apoptosesignal die Expression pro-apoptotischer Proteine fördert. Ist das Gleichgewicht in Richtung pro-apoptotischer Proteine verschoben, wird die Apoptose eingeleitet [17].

Maligne B-Zellen in der CLL sind durch eine pathologische Überexpression vom anti-apoptotischem B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2) gekennzeichnet, welches bei 95 % der CLL-Patienten nachgewiesen werden konnte [18-20]. Die Proteine der BCL-2-Familie, die wichtige Regulatoren des intrinsischen Apoptoseweges darstellen, tragen in der CLL zur Hemmung des programmierten Zelltodes der malignen B-Zellen bei [18-20]. Die für die Regulation der Apoptose entscheidende BCL-2-Familie lässt sich in drei Untergruppen einteilen [21]:

- Pro-apoptotische Regulatorproteine, wie die B-Zell-Lymphom-2-Homologie-Domäne-3 (B-Cell Lymphoma 2 Homology Domain, BH3)-only-Proteine. Dazu gehören u.a. B-Cell Lymphoma 2-Interacting Mediator of Cell Death (BIM), BH3 Interacting Domain Death Agonist (BID) und P53 Upregulated Modulator of Apoptosis (PUMA).
- Anti-apoptotische Proteine wie u.a. das namensgebende BCL-2, B-Zell-Lymphom-2-Protein extra groß (B-Cell Lymphoma 2 Protein Extra Large, BCL-xL) und Myeloid Cell Leukemia 1 Protein (MCL-1).
- Pro-apoptotische Effektorproteine wie B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (B-Cell Lymphoma 2-Antagonist/Killer, BAK) und B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X (B-cell Lymphoma 2-associated X Protein, BAX).

In gesunden Zellen beschränkt das anti-apoptotische BCL-2 (nachfolgend nur als BCL-2 bezeichnet) die Aktivität der pro-apoptotischen Effektorproteine BAX und BAK, indem es pro-

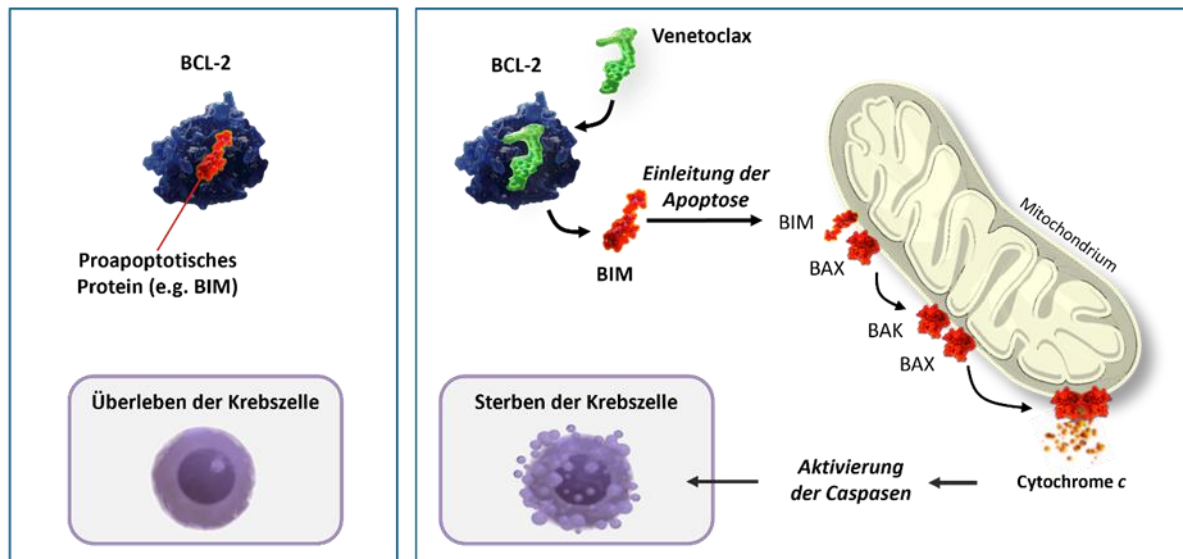
apoptotische Regulatorproteine bindet. Als Antwort auf zelluläre Stressfaktoren erhöht sich der Spiegel der pro-apoptotischen BH3-only Regulatorproteine, wie z. B. BIM, welche dann nicht mehr vollständig durch BCL-2 gebunden werden können und in freier Form die Komplexbildung der pro-apoptotischen Effektorproteine BAX und BAK an der Mitochondrienmembran auslösen und die Apoptose einleiten [22].

Bei der für die CLL-Zellen charakteristischen Überproduktion von BCL-2 ist das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Proteinen gestört, sodass die Zellen nicht mehr in die Apoptose gehen. Die aberrante Überexpression von BCL-2 hemmt die Apoptosefähigkeit und führt dazu, dass Tumorzellen nicht wie vorgesehen absterben, sondern im Organismus verbleiben [23, 24]. Infolgedessen kommt es zu einer allmählichen Akkumulation von Krebszellen im Organismus. Therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit stellen somit ein wichtiges Therapieprinzip in der CLL dar.

Wirkmechanismus von Venetoclax: Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit maligner B-Zellen

Venetoclax ist ein hochselektiver, potenter, oral verfügbarer Inhibitor des anti-apoptotischen BCL-2 (nachfolgend als BCL-2-Inhibitor bezeichnet), der die Apoptosefähigkeit maligner B-Zellen wiederherstellt [25]. Um BCL-2 mit hoher Affinität binden und somit inhibieren zu können, wurde mit dem Design der chemischen Struktur von Venetoclax der native pro-apoptotische Faktor BH3 imitiert [25-27]. So bindet Venetoclax auf Basis präklinischer Studien mit einer Bindungsaffinität im subnanomolaren Bereich ($K_i < 0,010$ nM) an BCL-2 und induziert *in vitro* Apoptose in isolierten CLL-Zellen bereits mit einer durchschnittlichen mittleren effektiven Konzentration (Half Maximal Effective Concentration, EC_{50}) von 3 nM [25].

Venetoclax bindet in den CLL-Zellen spezifisch an BCL-2 und führt zur Freisetzung pro-apoptotischer Regulatorproteine wie BIM [22]. In der nachfolgenden Signalkaskade kommt es zur Dimerisierung von BAK und BAX an der Mitochondrienmembran. Dies führt zur Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran und zur Freisetzung von Cytochrom c [16, 21]. Dadurch werden Caspasen aktiviert und der programmierte Zelltod initiiert, was zum Absterben der Tumorzellen führt (Abbildung 2-1) [28].



Die BCL-2-Überexpression ermöglicht der Krebszelle durch die Bindung proapoptotischer Proteine (e.g. BIM), die Apoptose zu umgehen.

Venetoclax bindet selektiv an BCL-2 und setzt dadurch proapoptotische Proteine (BIM) frei, die die Apoptose einleiten.

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Venetoclax

BAK: B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer; BAX: B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X; BCL-2: B-Zell-Lymphom-2-Protein; BIM: B-Cell Lymphoma 2-Interacting Mediator of Cell Death

Quelle: Abbildung modifiziert nach [22]

Wirkmechanismus von BTK-Inhibitoren: Reduktion der Proliferation maligner B-Zellen

Bei den BTK-Inhibitoren (BTKi) Ibrutinib und Acalabrutinib, die im Rahmen der untersuchten Therapiekonzepte entweder mit Venetoclax allein (Venetoclax + Ibrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib) oder in Kombination mit Venetoclax und einem anti-CD20-Antikörper (aCD20-AB) Obinutuzumab (Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab) eingesetzt werden, handelt es sich um oral verfügbare selektive Inhibitoren der ersten bzw. zweiten Generation, welche kovalent und irreversibel an den Cystein(Cys)481-Rest der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche der BTK binden [29, 30]. Die Inhibition der BTK führt zu einer Hemmung der BCR-vermittelten Proliferation, sowie des Homings der CLL-Zellen in den lymphatischen Geweben.[23]. In der Folge werden die B-Lymphozyten in das periphere Blut ausgeschwemmt [23]. Durch die Bindung der BTKi an BTK wird außerdem die Phosphorylierung der Phospholipase C γ 2 (PLC γ 2) reduziert und damit zusätzlich eine proapoptotische Wirkung erreicht [24, 31].

Darüber hinaus führt die Hemmung der BTK zu einer verringerten Synthese des antiapoptotischen MCL-1-Proteins. Die dadurch gesteigerte Abhängigkeit der malignen B-Zellen von dem alternativen antiapoptotischen Protein BCL-2 führt zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber der Inhibition von BCL-2 durch Venetoclax [32, 33].

Wirkmechanismus von aCD20-AB Obinutuzumab: Vermittlung Zytotoxizität gebundener Zellen

Das auf der Zelloberfläche von gereiften B-Lymphozyten befindliche CD20 ist für die Differenzierung und das Wachstum der Zellen mitverantwortlich. Da CD20 von den meisten B-Zell-Tumoren exprimiert wird und nach der Bindung eines Antikörpers weder internalisiert noch von der Plasmamembran entfernt wird, ist es eine geeignete Zielstruktur für in der Krebstherapie eingesetzte monoklonale Antikörper wie Obinutuzumab oder Rituximab. Obinutuzumab bindet an CD20 auf der Zelloberfläche der B-Zelle und initiiert so den Zelltod durch die komplementsystemabhängige (complement-dependent cytotoxicity, CDC) und vor allem durch die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oder den direkten Zelltod [34, 35].

Zeitlich begrenzte Therapie durch synergistische Effekte verschiedener Wirkmechanismen

Therapeutische Ansätze, die verschiedene Signalwege maligner Zellen adressieren, stellen in der Therapie onkologischer Erkrankungen vielversprechende Therapieansätze dar [36].

Mit der synergistischen Wirkstoffkombination von Venetoclax, dem einzigen verfügbaren und zugelassenen BCL-2-Inhibitor, und einem BTKi kann über zwei verschiedene Signalwege die Apoptosefähigkeit maligner B-Zellen wiederhergestellt werden. Des Weiteren wird die unkontrollierte Proliferation dieser Zellen reduziert. Wird eine bislang unbehandelte CLL ausschließlich mit BTKi, also ohne die Hinzunahme von Venetoclax behandelt, ist die Behandlung als unbefristete Dauertherapie angelegt. Wird hingegen Venetoclax in der Therapie mit einem BTKi ergänzt, ermöglicht dies CLL-Patienten eine zeitlich begrenzte Kombinationstherapie [37]. Der synergistische Effekt ist dadurch zu erklären, dass die BTKi und die dadurch reduzierte Synthese des anti-apoptotischen MCL-1-Proteins zu einer erhöhten Abhängigkeit von dem anti-apoptotischen Signal des BCL-2 führt und damit eine gesteigerte Sensitivität der Zellen für Venetoclax hervorruft [32, 33].

Die zulassungsbegründenden Studien belegen den Vorteil der zielgerichteten Kombinationstherapie mit Venetoclax und BTKi gegenüber dem früheren Therapiestandard Chemoimmuntherapie. So führte die Kombination von Ibrutinib mit Venetoclax gegenüber einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab in der Studie GLOW zu einem längeren progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival, PFS) [38, 39]. In der Studie AMPLIFY konnte auch für einen BTKi der zweiten Generation, Acalabrutinib, zusammen mit Venetoclax mit oder ohne Hinzunahme des aCD20-AB Obinutuzumab bei einer zeitlich begrenzten Therapie Vorteile hinsichtlich des PFS gegenüber einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin und Rituximab (BR) zeigen [40].

Die Kombination aus BTKi und Venetoclax hat das Potential, im Rahmen einer zeitlich begrenzten Therapie ein tiefes Ansprechen und eine langanhaltende Remission zu erreichen, sodass den Patienten mit CLL eine therapiefreie Zeit ermöglicht werden kann [38]. Die Ergänzung des Kombinationsansatzes aus Venetoclax und BTKi um den aCD20-AB

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Obinutuzumab ermöglicht durch die potente Antikörper-vermittelte Zytotoxizität eine komplementäre und gezielte Eliminierung maligner B-Zellen sowie ein tieferes Ansprechen auf die Therapie [3, 40].

Die Kombinationsansätze sind auf einen begrenzten Zeitraum ausgelegt. Dadurch stellen sie für das Patientenkollektiv der bisher unbehandelten CLL aufgrund der therapiefreien Intervalle eine geringere Belastung dar. Ein weiterer zentraler Vorteil ist, dass potenzielle Nebenwirkungen nur über einen definierten und begrenzten Zeitraum auftreten [6].

Zusammenfassung

Mit Venetoclax + Ibrutinib und Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab stehen zielgerichtete und zeitlich begrenzte Therapieoptionen zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL zur Verfügung. Diese stellen klinisch relevante Behandlungsalternativen zu zielgerichteten Therapieansätzen mit BTKi, welche ohne den Zusatz von Venetoclax Dauertherapien sind, dar. Lediglich die Hinzunahme von Venetoclax ermöglicht eine zeitliche Begrenzung der zielgerichteten Therapien. Durch die komplementären Wirkprinzipien werden verschiedene essenzielle Signalwege der B-Zellen beeinflusst, sodass sich daraus synergistische Effekte ergeben, die zu einer verringerten Proliferation und zum Absterben der malignen B-Zellen führen. Dies führt zu einer starken anti-tumoralen Aktivität und einem tiefen Ansprechen. Dadurch ermöglichen die Venetoclax-basierten zielgerichteten Therapieregime eine zeitlich begrenzte Therapie.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Venclyxto wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL): in Kombination mit Ibrutinib	nein	26.05.2026	A ^b
Venclyxto wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL): in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab	nein	26.05.2026	B ^b
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL)“ - in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab - in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) - in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers [41]. Im vorliegenden Dossier wird für die Kombination von Venetoclax mit Ibrutinib die Kodierung A und für die Kombination von Venetoclax mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Patientenpopulationen. Die Unterscheidung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich aus der Sachlage, dass die jeweils zu bewertenden Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für sich selbst angesehen werden können. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von Venetoclax entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

„Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	19.05.2021
Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) ^a (siehe Abschnitt 5.1).	09.03.2020
Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	29.10.2018
Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, • die eine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder • die keine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.	05.12.2016
a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet mit der Zulassungserweiterung, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers [41]. 17p: Kurzer Arm von Chromosom 17; AML: Akute Myeloische Leukämie; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; <i>TP53</i>: Gen kodierend für das Tumorsuppressorprotein p53	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Venetoclax entnommen [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Abschnitt 2.1

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden den der EU-Zulassung zugrunde liegenden Dokumenten von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG entnommen. Die Informationen zu den Wirkmechanismen der Arzneimittel stammen aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) und den deutschen Fachinformationen [1, 35, 42, 43].

Abschnitt 2.2

Die Anwendungsgebiete von Venetoclax wurden der Fachinformation von Venetoclax entnommen [1].

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Leukämien. [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_no_de.html.

3. Hallek M (2025): Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am J Hematol*; 100(3):450–80.
4. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B (2018): Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*; 391(10129):1524–37.
5. Chiorazzi N, Ferrarini M (2011): Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood*; 117(6):1781–91.
6. Wendtner C-M, Al-Sawaf O, Binder M (2025): Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
7. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. (2017): Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*; 3:16096.
8. Carlberg C, Velleuer E (2022): B Cell Immunity: BCRs, Antibodies and Their Effector Functions. In.: *Molecular Immunology*; 59–76.
9. Strati P, Shanafelt TD (2015): Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*; 126(4):454–62.
10. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC (2012): The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*; 120(6):1175–84.
11. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP (2014): Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nature Reviews Cancer*; 14(4):219–32.
12. Wiestner A (2015): The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*; 100(12):1495–507.
13. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW (2018): Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*; 17(1):57.
14. Haselager MV, Kater AP, Eldering E (2020): Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing? *Frontiers in Oncology*; Volume 10:592205
15. Svanberg R, Janum S, Patten PEM, Ramsay AG, Niemann CU (2021): Targeting the tumor microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*; 106(9):2312–24.
16. Kaloni D, Diepstraten ST, Strasser A, Kelly GL (2023): BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*; 28(1-2):20–38.
17. Billard C (2013): Apoptosis inducers in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*; 5(2):309–25.
18. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC (1993): bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 82(6):1820–8.
19. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, Egle A, Kos M, Greil R (2000): Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques. *Am J Clin Pathol*; 113(2):219–29.
20. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A (2007): Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest*; 117(1):112–21.
21. Lopez J, Tait SW (2015): Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within. *Br J Cancer*; 112(6):957–62.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R (2018): Venetoclax: A new wave in hematocology. *Exp Hematol*; 61:10–25.
23. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. (2011): Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*; 117(23):6287–96.
24. Golay J, Ubiali G, Introna M (2017): The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica*; 102(10):e400–e3.
25. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. (2013): ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*; 19(2):202–8.
26. Cory S, Roberts AW, Colman PM, Adams JM (2016): Targeting BCL-2-like Proteins to Kill Cancer Cells. *Trends Cancer*; 2(8):443–60.
27. Levenson JD, Sampath D, Souers AJ, Rosenberg SH, Fairbrother WJ, Amiot M, et al. (2017): Found in Translation: How Preclinical Research Is Guiding the Clinical Development of the BCL2-Selective Inhibitor Venetoclax. *Cancer Discov*; 7(12):1376–93.
28. Adams CM, Clark-Garvey S, Porcu P, Eischen CM (2018): Targeting the Bcl-2 Family in B Cell Lymphoma. *Front Oncol*; 8:636.
29. Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, Ayres M, Keating MJ, Wierda WG, et al. (2017): Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clin Cancer Res*; 23(14):3734–43.
30. Podoll T, Pearson PG, Evarts J, Ingallinera T, Bibikova E, Sun H, et al. (2019): Bioavailability, Biotransformation, and Excretion of the Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Acalabrutinib in Rats, Dogs, and Humans. *Drug Metab Dispos*; 47(2):145–54.
31. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. (2017): The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*; 23(11):2831–41.
32. Haselager MV, Kielbassa K, Ter Burg J, Bax DJC, Fernandes SM, Borst J, et al. (2020): Changes in Bcl-2 members after ibrutinib or venetoclax uncover functional hierarchy in determining resistance to venetoclax in CLL. *Blood*; 136(25):2918–26.
33. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA, Wierda WG, Keating MJ, Balakrishnan K, et al. (2015): Pharmacological and Protein Profiling Suggests Venetoclax (ABT-199) as Optimal Partner with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*; 21(16):3705–15.
34. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. (2010): Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*; 115(22):4393–402.
35. Roche Registration GmbH (2014): Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2026 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Pemovska T, Bigenzahn JW, Superti-Furga G (2018): Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. *Curr Opin Pharmacol*; 42:102–10.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. Deng J, Isik E, Fernandes SM, Brown JR, Letai A, Davids MS (2017): Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*; 31(10):2075–84.
38. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. (2022): Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*; 1(7):EVIDoa2200006.
39. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. (2023): Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 24(12):1423–33.
40. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. (2025): Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 392(8):748–62.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4496/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_BAnz.pdf.
42. Janssen-Cilag International NV (2014): IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2026 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. AstraZeneca AB (2020): Calquence® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.