

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 B

Venetoclax wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	114
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	114
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	115
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	116
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	117

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	118
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet und Rai.....	22
Tabelle 3-2: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)	24
Tabelle 3-3: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen)	24
Tabelle 3-4: Inzidenz der CLL (ICD-10 C91.1) in Deutschland in den Jahren 2019/2020	30
Tabelle 3-5: Alters- und geschlechterspezifische Inzidenz der Leukämien (ICD-10 C91 – C95) ^a gemäß dem Zentrum für Krebsregisterdaten.....	32
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2019/2020 und der CLL (ICD-10 C91.1) inklusive der prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (ICD-10 C91.3) in den Jahren 2021 – 2023	33
Tabelle 3-7: Alters- und geschlechterspezifische 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien (ICD-10 C91 – C95) ^a gemäß dem Zentrum für Krebsregisterdaten.....	34
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-9: Entwicklung der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	80
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-19: Aufdosierungsschema bei Patienten mit CLL	93
Tabelle 3-20: Empfohlene TLS-Prophylaxe auf Grundlage der Tumorlast bei Patienten mit CLL.....	95
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen von Venetoclax bei Toxizitäten ^a bei CLL	96

Tabelle 3-22: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten bei Patienten mit CLL	97
Tabelle 3-23: Management möglicher Venetoclax-Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren	98
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten.....	111
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	116
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	119

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C91.1/3, Deutschland 2021 – 2023 je 100.000.....	31
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Antikörper (Antibody)
Acalabrutinib ± Obinutuzumab	Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
aCD20-AB	Anti-CD20-Antikörper (anti-CD20 antibody)
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogenic Stem Cell Transplantation)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute Myeloische Leukämie
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale)
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)
CLL-IPI	Internationaler prognostischer Index für CLL (International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia)
C _{max}	Maximale Wirkstoffkonzentration
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CrCl	Creatinine Clearance
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trials Information System

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L. 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCP	Angehörige der Gesundheitsberufe (Healthcare Professionals)
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
Ibrutinib ± Obinutuzumab	Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision)

Abkürzung	Bedeutung
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
INR	Internationales normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)
IU	International Unit
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LPFV	Letzter Patient erster Besuch (Last Patient First Visit)
LPI	Letzter Patient aufgenommen (Last Patient In)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Market Authorization Holder)
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
NCT	Nationales Zentrum für Tumorerkrankung (National Center for Tumor Diseases)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
OATP1B1	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PKV	Private Krankenversicherung
PSURs	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
ROR1	Tyrosinkinase-ähnlicher Orphan-Rezeptor 1 (Receptor Tyrosine Kinase-like Orphan Receptor 1)
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges B-Zell-Lymphom (Small B-Cell Lymphoma)

Abkürzung	Bedeutung
SmPC	Summary of Product Characteristics
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
<i>TP53</i>	Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 codiert
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
Venetoclax + Acala- brutinib	Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib
Venetoclax + Acala- brutinib ± Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
Venetoclax + Ibrutinib	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
Venetoclax + Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die Zulassungserweiterung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib (Venetoclax + Ibrutinib, Kodierung A) sowie in Kombination mit

Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab, Kodierung B) 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].

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf die Anwendung von Venetoclax (Venclyxto®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Venetoclax für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab lautet:

- Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Ibrutinib ± Obinutuzumab)
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (Venetoclax + Obinutuzumab)
- oder
- Venetoclax + Ibrutinib
- oder
- Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Acalabrutinib ± Obinutuzumab)
- oder
- Zanubrutinib

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Festlegung der zVT erfolgt basierend auf den oben genannten Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA):

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

In Übereinstimmung mit Kriterium 1 weisen alle der oben genannten Optionen der zVT eine Zulassung im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL auf [1-5].

Als nichtmedikamentöse Behandlung (Kriterium 2) kann in der CLL grundsätzlich eine allogene Stammzelltransplantation (Allogenic Stem Cell Transplantation, alloSCT) in Betracht gezogen werden. Die alloSCT kommt jedoch nur in Einzelfällen infrage, ist nicht Teil der Standardtherapie und wird erst in fortgeschrittenen Behandlungslinien in Betracht gezogen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet – der Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL – ist die alloSCT zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt [6, 7].

Übereinstimmend mit Kriterium 3 wurden alle unter 3.1.1 genannten Therapieoptionen bereits durch den G-BA nutzenbewertet [6-13].

Kriterium 4 folgend, entsprechen die genannten Optionen der zVT dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Hierbei werden ebenso aktuelle Entwicklungen in der Therapielandschaft der CLL berücksichtigt. In den letzten Jahren vollzog sich ein Wandel weg von den Chemoimmuntherapie-basierten Ansätzen hin zu zielgerichteten Therapien, was sich in den Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (S3-Leitlinie) sowie der kürzlich aktualisierten Leitlinie der

Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) spiegelt [14-16].

Die in Abschnitt 3.1.1 definierte zVT stimmt mit den neuesten Verfahren der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL überein [6, 7, 17].

AbbVie folgt hiermit dem Vorgehen des G-BA zur Festlegung der zVT für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in dem neuesten Verfahren der Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet (Acalabrutinib + Venetoclax ± Obinutuzumab, 2025) [6, 7].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zVT beruhen auf den Kriterien des G-BA zur Herleitung der zVT, unter Berücksichtigung der aktuellen Therapieempfehlungen der zitierten Leitlinien sowie des aktuellen Verfahrens zu Acalabrutinib + Venetoclax ± Obinutuzumab im Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL [17]. Die Angaben zu den zugelassenen Indikationen wurden den zitierten Fachinformationen entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

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. 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>.
3. 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>.
4. AstraZeneca AB (2020): Calquence® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. BeOne Medicines Ireland Ltd. (2021): Brukinsa® 80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7591/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1228.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7590/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1208.pdf.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
 9. 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 Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.
 10. 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.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4868/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593_BAnz.pdf.
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_BAnz.pdf.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet:

- Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6046/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-895_BAnz.pdf.
14. 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>.
 15. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2024): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-chronisch-lymphatische-Leukaemie-CLL_2025-01.pdf.
 16. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. (2024): ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology*; 35(9):762–8.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2025-B-062 Acalabrutinib [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8906/2025-10-01_Informationen-zVT_Acalabrutinib_D-1208.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Die Chronische Lymphatische Leukämie

Die CLL ist eine maligne, lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie, welche durch eine Akkumulation von monoklonalen B-Lymphozyten (synonym „B-Zellen“) im Blut, Knochenmark, Lymphknoten und anderen Lymphgeweben gekennzeichnet ist [1]. Der CLL kategoriell übergeordnet ist das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Bei der CLL handelt es sich fast ausschließlich um eine langsam progrediente Erkrankung, die meist erst im fortgeschrittenen Alter diagnostiziert wird und in den meisten Fällen einen indolenten Verlauf zeigt [2]. Aufgrund des klassischerweise langsamen Fortschreitens der Erkrankung wird, neben der Verlängerung der Lebensdauer, die Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression als vorrangig abzubildendes Therapieziel gesehen [3, 4].

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre, wobei Männer mit einem Verhältnis von 1,9:1 häufiger betroffen sind als Frauen [2, 5]. Die CLL ist die häufigste Form der leukämischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [5]. Nach der Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2022 werden das kleinzellige B-Zell-Lymphom (Small B-Cell Lymphoma, SLL) und die CLL als eine Entität eingestuft [6].

Pathogenese

Die genaue Ätiologie der CLL ist bis heute nicht entschlüsselt. Genetische Untersuchungen zeigen jedoch, dass Patienten mit CLL häufig verschiedene genetische Aberrationen aufweisen [7]. Diese tragen dazu bei, dass einerseits der programmierte Zelltod (Apoptose) der B-Lymphozyten gehemmt und andererseits die Proliferation gefördert wird [8, 9]. B-Zellen sind 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 durch

differenzierte Plasmazellen ausgerichtet und endet physiologisch mit dem Ende einer Infektion bzw. der Antigen-Erkennung sowie der Bildung von B-Gedächtniszellen [10].

B-Zell-Rezeptor-Signalweg

Die Erkennung von Antigenen über den B-Zell-Rezeptor (BCR) und die nachgeschaltete Aktivierung der intrazellulären Signalkaskade führen im Rahmen der Antigen-Erkennung durch B-Zellen zur Differenzierung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen sowie zur Proliferation der B-Zellen [11]. Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) wird nach Aktivierung des BCR zur Zellmembran rekrutiert, nachfolgend kommt es durch Phosphorylierung und intrazellulären Signalkaskaden zur Aktivierung der BTK. Die BTK-vermittelte Signalkaskade reguliert die Transkription anti-apoptotischer und proliferationsfördernder Gene [12]. Bei der CLL kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung des BCR-Signalweges sowie zu einer dauerhaften Aktivierung der BTK ohne vorangegangenen Antigen-Kontakt. Dies führt zu einer unkontrollierten Proliferation von reif erscheinenden, aber nicht funktionsfähigen B-Lymphozyten [13].

Apoptose-Signalwege

Im gesunden Organismus werden B-Zellen nach Beendigung ihrer Funktion durch Apoptose abgebaut. Dabei spielt unter anderem der Signalweg der B-Zell-Lymphom-2-Proteine (BCL-2) eine zentrale Rolle [14]. Die Proteine der BCL-2-Familie sind Regulatoren des intrinsischen Apoptoseweges. Die B-Zellen der CLL sind durch eine pathologische Überexpression des namensgebenden anti-apoptotischen BCL-2 gekennzeichnet, welches bei 95 % der CLL-Patienten nachgewiesen werden konnte [15-17]. Damit ist das normalerweise bestehende physiologische Gleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Proteinen gestört. Die übermäßige Expression von anti-apoptotischem BCL-2 führt zur Inhibition des programmierten Zelltods und somit zur unkontrollierten Ansammlung von Tumorzellen [9].

Durch die Entgleisung der Signalwege, die einerseits die Differenzierung und Proliferation der B-Zellen und andererseits die Apoptose kontrollieren, kommt es zur Akkumulation funktionsgestörter B-Lymphozyten. Zu den Folgen zählen eine Vergrößerung von Lymphknoten, Milz und Leber, bedingt durch die Einwanderung und Ansammlung von Lymphozyten in diesen Organen. Es kommt außerdem zu einer Zunahme reifer B-Lymphozyten im Blut und Knochenmark. Die Verdrängung von anderen Blutzellen im Knochenmark kann die normale Hämatopoese beeinträchtigen und dadurch Anämien und Thrombozytopenien auslösen. Neben der Beeinträchtigung der Hämatopoese kann auch eine gestörte Reifung anderer Leukozyten auftreten, was zusätzlich Immunschwächen und eine erhöhte Infektneigung auslösen kann [1, 7].

Risikofaktoren, Verlauf und Symptomatik

Risikofaktoren

Spezifische Ursachen oder Auslöser für die Entstehung einer CLL sind bislang nicht bekannt. Es konnten jedoch erworbene sowie hereditäre Risikofaktoren festgestellt werden. Als erworbener Risikofaktor wird die Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien, wie dem organischen Lösungsmittel Benzol, diskutiert [4]. Hierfür gibt es jedoch keine ausreichende

und belastbare Evidenz. Zu den hereditären Faktoren zählt die genetische Prädisposition. Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein 8,5-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer CLL zu erkranken [18, 19]. Die spezifisch beteiligten Gene sind bislang nicht identifiziert.

Klinischer Verlauf und Symptomatik

Das Auftreten und die Symptomatik der CLL sind sehr heterogen. Einige Patienten verbleiben über Jahre in einem symptomfreien Krankheitsstadium, das keine Therapie erfordert. Bei anderen hingegen treten die klinischen Symptome rascher auf und machen den zeitnahen Beginn einer Behandlung notwendig. Eine Lymphozytose wird häufig zufällig im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen festgestellt – ebenso die meist asymptomatische monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL), die einer CLL vorausgehen kann [20]. Das Risiko zur Progression von der MBL zur CLL liegt bei ca. 1 – 2 % pro Jahr [3]. In seltenen Fällen kann die CLL fortschreiten und sich im Rahmen einer sogenannten Richter-Transformation zu einem aggressiveren Krankheitsbild, dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), entwickeln [3, 21].

Aufgrund des indolenten Verlaufs der CLL benötigen viele der Patienten zu Beginn der Erkrankung noch keine Behandlung [22]. Zunächst treten häufig unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit auf, welche meist von schmerzlosen Lymphknotenschwellungen begleitet werden. Mit fortschreitender Erkrankung nehmen die Symptome zu und es kann zu Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Knochenmarksinsuffizienz sowie Autoimmunzytopenien kommen. Die Beschwerden manifestieren sich häufig in Form sogenannter B-Symptome. Dazu zählen Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, oft verbunden mit Fatigue und einer erhöhten Infektanfälligkeit [2].

Diagnose und Stadieneinteilung

Diagnose

Die Diagnose CLL gilt gemäß der S3-Leitlinie als bestätigt, wenn eines der folgenden Symptome oder Befunde über mehr als einen Monat persistiert und anderweitig nicht zu erklären ist [3]:

- Absolute Lymphozytose
- Thrombopenie
- Anämie
- Lymphadenopathie
- Splenomegalie
- Infektneigung
- B-Symptome

Die initiale Diagnostik der CLL beinhaltet eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie die systematische Erfassung der Symptome. Hierbei sollen im Rahmen der Patientenbefragung mögliche Risikofaktoren, wie die familiäre Krankheitsgeschichte oder eine Exposition gegenüber krebserregenden Lösungsmitteln, ermittelt werden. Bei der körperlichen Untersuchung wird der allgemeine internistische Status sowie eine mögliche Lymphadenopathie erfasst. Zur Sicherung der Diagnose erfolgt eine differenzialdiagnostische Untersuchung des Blutes, zunächst mit einem maschinellen Blutbild, welches durch ein mikroskopisches Differentialblutbild ergänzt wird. Im nächsten Schritt erfolgt der durchflusszytometrische Nachweis einer klonalen B-Zell-Population im Blut mit charakteristischem Immunphänotyp. Bei geringer Infiltration des peripheren Blutes kann ggf. eine Knochenmarkpunktion herangezogen werden. In den meisten Fällen weisen die CLL-Patienten den Immunphänotyp Cluster of Differentiation (CD)19⁺, CD5⁺, CD20^{low}, CD23⁺ und eine Leichtkettenrestriktion vom Typ Kappa (Ig κ) oder Lambda (Ig λ) auf [22]. Dieser ist Teil der differenzierten Diagnosestellung CLL. Die Unterscheidung der CLL von anderen lymphoproliferativen Erkrankungen ist entscheidend und erfordert in einigen Fällen die zusätzliche Bestimmung der Antigene CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 und des Tyrosinkinase-ähnlicher Orphan-Rezeptor 1 (Receptor Tyrosine Kinase-like Orphan Receptor 1, ROR1) [3, 22]. Die Kriterien zur Diagnosestellung der CLL gemäß den Leitlinien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) lauten [22]:

- Vorhandensein von $\geq 5 \times 10^9/L$ klonalen B-Lymphozyten im peripheren Blut über mindestens 3 Monate,
- Zytologische Untersuchung des Blutausstrichs zeigt hauptsächlich kleine, morphologisch reif wirkende B-Lymphozyten, und
- Koexpression von CD5⁺, CD19⁺, CD20^{low}, CD23⁺ und CD79b^{low}. Durch die Leichtkettenrestriktion von Ig κ oder Ig λ kann die Monoklonalität der Lymphozyten nachgewiesen werden.

Die Diagnose CLL kann auch gestellt werden, wenn aufgrund der Infiltration des Knochenmarks weniger als $5 \times 10^9/L$ klonale B-Lymphozyten im peripheren Blut vorliegen, diese jedoch den typischen Immunphänotyp aufweisen [3]. Bei Stellung der Diagnose CLL erfolgen gemäß den Empfehlungen der Leitlinien weitere orientierende laborchemische Blutuntersuchungen sowie bildgebende sonographische oder radiologische Verfahren, um die Entwicklung und den Verlauf beurteilen zu können [3, 4].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der CLL erfolgt nach dem dreistufigen Binet-System (A, B, C) oder dem fünfstufigen Rai-System (0, I, II, III, IV), wobei in Europa eher die Klassifikation nach Binet und in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) die Einstufung nach Rai gebräuchlich ist [4, 23, 24]. Bestandteil der Stadien-Einteilung ist eine körperliche Untersuchung, inklusive der palpatorischen Untersuchung definierter Lymphknotenregionen, sowie eine Blutbildanalyse. Für die Einteilung in die Stadien A, B oder C ist die Anzahl der Thrombozyten, der Hämoglobinwert sowie die Anzahl an ertastbar vergrößerten Lymphknotenregionen relevant (vgl. Tabelle 3-1) [3, 4].

Tabelle 3-1: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet und Rai

Risiko	Binet	Definition	Rai	Definition
Gering	A	Hb $\geq 10,0$ g/dL Thrombozyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$ < 3 Lymphknotenregionen ^a	Rai 0	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/L$
Mittel	B	Hb $\geq 10,0$ g/dL Thrombozyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$ ≥ 3 Lymphknotenregionen ^a	Rai I	Lymphozytose und Lymphadenopathie
			Rai II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie mit/ohne Lymphadenopathie
Hoch	C	Hb $< 10,0$ g/dL Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$	Rai III	Lymphozytose und Hb < 11 g/dL mit/ohne Lymphadenopathie/ Organomegalie
			Rai IV	Lymphozytose und Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$ mit/ohne Lymphadenopathie/Organo- megalie

Quelle: modifiziert nach [3, 23, 24]

a: definierte Lymphknotenregionen sind zervikale (hierunter werden occipitale/nuchale, submandibuläre, zervikale, supraklavikuläre, infraklavikuläre, präaurikuläre, retroaurikuläre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet), axilläre und inguinale Lymphknoten sowie Leber und Milz.

Hb: Hämoglobin

Basierend auf dem Binet-Stadium erfolgte ursprünglich eine Einschätzung der Prognose der CLL-Patienten hinsichtlich der Überlebenschancen. Die Prognose eines frühen Stadiums galt als günstiger als die eines weiter fortgeschrittenen Stadiums. Die ursprünglich veröffentlichten Überlebenszeiten gemäß der Stadieneinteilung nach Binet sind gemäß der deutschen S3-Leitlinie vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung der Chemoimmuntherapien zu hochwirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen nicht mehr heranzuziehen [3]. Zur Abschätzung der Prognose für Patienten unter Behandlung mit den neueren und zielgerichteten Therapieansätzen, zu denen auch die Venetoclax-basierten Kombinationstherapien zählen, ist in Studien primär das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) untersucht und als besonders bedeutsamer Parameter für die Patienten bewertet worden [25-29]. Unter zeitlich begrenzten Therapien in der CLL wurde keine Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet [30, 31].

Prognose und Komorbiditäten

Prognose

Die Prognose von CLL-Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Neben den Patientencharakteristika wie Allgemeinzustand und Alter, sowie eventuell vorliegenden Komorbiditäten, spielen auch krankheitsbezogene Faktoren eine Rolle. Zu den krankheitsbezogenen Faktoren gehören neben dem Krankheitsstadium nach Rai oder Binet die

genetischen Faktoren wie der Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Mutationsstatus, eine 17p-Deletion sowie der Mutationsstatus des Gens, das für die Expression des Tumorsuppressorprotein p53 (*TP53*) verantwortlich ist [32].

Genetische und zytogenetische Faktoren

Genetische und zytogenetische Faktoren haben bei der CLL einen großen Einfluss auf die Prognose, weshalb ihre Diagnostik Teil der klinischen Praxis ist. Sie sind jedoch gemäß der Darstellung der Leitlinien nicht mehr vorrangig ausschlaggebend für die Wahl der Therapie. Grundsätzlich kommen für alle Patienten unabhängig von ihrem genetischem Risikoprofil alle Behandlungsoptionen infrage und richten sich vermehrt nach der Patientenpräferenz [3, 4].

Vor diesem Hintergrund sind insbesondere bestimmte prognostische Marker von Bedeutung, die eine Risikostratifizierung ermöglichen. Dazu zählt der IGHV-Mutationsstatus, wobei ein unmutierter (u)IGHV-Status mit einer aggressiveren Form der CLL verbunden wird [22]. Patienten mit uIGHV gelten gemäß der Onkopedia-Leitlinie als Hochrisiko-Patienten [4].

Zu den weiteren relevanten chromosomalen und molekularen Aberrationen der CLL zählen die Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17 (del(17p)) und der *TP53*-Mutationsstatus. Beide Aberrationen, sowohl die del(17p) als auch die *TP53*-Mutation sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und gehen häufig miteinander einher. Bei ca. 80 % der Patienten mit del(17p) ist zusätzlich eine *TP53*-Mutation innerhalb des zweiten Allels nachweisbar [33]. Patienten mit del(17p) und/oder einer *TP53*-Mutation gelten ebenfalls als Hochrisikopatienten [29].

In der CLL spricht man beim Vorliegen von drei oder mehr genetischen Aberrationen von einem komplexen Karyotyp [34]. Dieser gilt als prognostisch ungünstig, da das Vorliegen eines komplexen Karyotyps mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert wird [3].

Prognostischer Index

Eine Möglichkeit zur Abschätzung der Prognose ist der Internationale prognostische Index für CLL (CLL-IPI). Der CLL-IPI berücksichtigt das Alter ($\leq$ / $>$ 65 Jahre), das Binet- oder Rai-Stadium, das Serum- β_2 -Mikroglobulin ($\leq$ / $>$ 3,5 mg/dl), den IGHV-Mutationsstatus sowie die 17p-Deletion und/oder den *TP53*-Mutationsstatus [32]. Bei dem Serum- β_2 -Mikroglobulin handelt es sich um eine Proteinuntereinheit des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse I, welcher bei erhöhtem Zellumsatz, einer Nierenfunktionsstörung oder Tumorbelastung freigesetzt wird und klinisch als biochemischer Marker u.a. für die Tumormast herangezogen wird. Der jeweilige Parameter des CLL-IPI wird mit einem definierten Punktwert berücksichtigt (vgl. Tabelle 3-2). Die Summe der Punktwerte ergibt dann das Risiko gemäß des CLL-IPI (vgl. Tabelle 3-3) [3].

Tabelle 3-2: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)

Unabhängiger Risikofaktor	Ausprägung	Punktwert
Alter	> 65 Jahre	1
Klinisches Stadium	Rai I–IV oder Binet B–C	1
Serum- β_2 -Mikroglobulin	> 3,5 mg/L	2
IGHV-Mutationsstatus	unmutiert	2
<i>TP53</i> -Status	Deletiert oder mutiert	4
Quelle: modifiziert nach [3] IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, <i>TP53</i> : Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert		

Tabelle 3-3: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen)

Risiko	Summe der Punktwerte
Niedrig	0 – 1
Mittel	2 – 3
Hoch	4 – 6
Sehr hoch	7 – 10
Quelle: modifiziert nach [3]	

Heute kann der CLL-IPI jedoch nicht mehr uneingeschränkt für die Abschätzung der Prognose der CLL-Patienten herangezogen werden. Er wurde auf Grundlage des früheren Therapiestandards entwickelt, als Chemoimmuntherapien die Standardbehandlung darstellten. Inzwischen haben zielgerichtete Therapien, insbesondere Venetoclax und Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi), die Behandlungsmöglichkeiten erweitert und die Prognose verbessert. Dies gilt vor allem für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Hochrisikokonstellationen, deren Verlauf sich unter den heutigeren Therapieoptionen günstiger darstellt als es die Einteilung nach Rai, Binet und CLL-IPI erwarten lässt [2, 35]. Daher dient der CLL-IPI heute nicht mehr als Grundlage für die Wahl der Primärtherapie, da er unter den heutigen zielgerichteten Therapien keine verlässliche Prognose zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) liefert [4, 36]. Für die Einschätzung des PFS unter zielgerichteten Therapien behält der CLL-IPI laut der Onkopedia-Leitlinie seine Wertigkeit [4]. So wurden in einer Meta-Analyse, welche verschiedene zielgerichtete Therapien, darunter auch Venetoclax + Ibrutinib, betrachtete, auch für Patienten mit einem höheren Risiko gemäß dem CLL-IPI, Hinweise für eine Verbesserung des PFS und sowohl numerische Trends einer Verbesserung als auch Hinweise für eine signifikante Verbesserung des OS unter einer Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Chemoimmuntherapien gefunden [26, 35]. Gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie konnten mit der zeitlich begrenzten Therapie aus

Venetoclax + Ibrutinib vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des PFS und OS erzielt werden [28].

Komorbiditäten

Der weit überwiegende Teil der CLL-Patienten weist mindestens eine zusätzliche Komorbidität auf [37, 38]. Zu den häufigsten Komorbiditäten zählen kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Hypertonie, Atemwegserkrankungen wie die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), sowie metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus. Diese gehen in der Regel mit einer Komedikation einher [38]. Die Art, Schwere und Multiplizität der Komorbiditäten beeinflusst die Wahl der Therapie in der CLL, da potenzielle Wechselwirkungen mit der Medikation zur Behandlung der Komorbiditäten oder das Auftreten von Nebenwirkungen berücksichtigt werden müssen [39]. Die Notwendigkeit einer weiteren Dauertherapie kann zu Compliance-Problemen bei CLL-Patienten führen und damit den Therapieerfolg gefährden [40]. Zur Einschätzung des Ausmaßes von Komorbiditäten kann die Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) herangezogen werden. Sie bewertet die Schwere von Begleiterkrankungen in insgesamt 14 Organsystemen, wobei eine maximale Punktzahl von 56 möglich ist. Patienten mit einem CIRS-Wert > 6 werden als „unfit“ eingestuft bzw. mit einem schlechteren Gesundheitsstatus assoziiert. Derzeit wird die Skala überwiegend in Studien eingesetzt und findet in der routinemäßigen onkologischen Praxis nur begrenzte Anwendung [1, 41].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation wird Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet [42]. Die Zielpopulation umfasst daher alle erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Therapie der CLL

Die CLL gilt bis heute als unheilbare Erkrankung. Durch den Übergang der Therapie von den Chemoimmuntherapie-basierten Behandlungsansätzen zu den zielgerichteten Therapien konnte die Prognose der Patienten verbessert werden [30, 35, 43]. Die Versorgung in der klinischen Praxis erfolgt heute zum weit überwiegenden Teil mit Venetoclax (BCL-2-Inhibitor)-basierten

Kombinationstherapien mit BTKi oder BTKi-Monotherapien, ggf. mit der Hinzunahme eines antiCD20-Antikörpers (aCD20-AB) wie Obinutuzumab. Damit werden zentrale, an der Pathogenese der CLL beteiligte Signalwege inhibiert, wodurch das Fortschreiten der Erkrankung gehemmt und die Anzahl und der Einfluss der malignen B-Lymphozyten reduziert werden kann. Der wesentliche Unterschied zwischen den Behandlungsansätzen liegt darin, dass Venetoclax-basierte Therapien eine klar begrenzte Behandlungsdauer ermöglichen, während BTKi-Monotherapien als Dauertherapien konzipiert sind [3, 4]. Eine planbar zeitlich begrenzte Behandlung mit BTKi ist derzeit ausschließlich durch deren Kombination mit Venetoclax möglich. Die zeitlich begrenzten Therapien gewinnen in der CLL immer mehr an Relevanz und sind Gegenstand der aktuellen Forschung [44]. Durch den Einsatz zielgerichteter Therapien gelingt eine verbesserte Krankheitskontrolle und eine Verlangsamung des Krankheitsprogresses. Daher steht heute die Verlängerung des PFS im Mittelpunkt der Therapieziele und bildet die Basis für die Therapiewahl [3, 45, 46]. Aktuelle Studien wählen dementsprechend häufig das PFS als primären Endpunkt [26-28]. So haben verschiedene Studien in den letzten Jahren den Effekt der zielgerichteten Therapien auf die Verlängerung insbesondere des PFS, aber auch des OS, für viele CLL-Patienten bestätigen können [39].

Eine Therapie wird erst dann eingeleitet, wenn eine entsprechende Indikation vorliegt. Diese besteht in der Regel ab Binet-Stadium C oder im Binet-Stadium A oder B, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind. Eine Therapieindikation ist gegeben, wenn die Erkrankung nach iwCLL als „aktiv“ („active disease“) eingestuft werden kann [22]. Folgende Kriterien führen zu einer Einstufung der CLL als „aktiv“ [3, 4]:

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie.
- Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht.
- Massive (> 10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie.
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50 % Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ L, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose.
- Auf Standardtherapie (Corticosteroide) refraktäre Autoimmunzytopenie.
- Vorliegen mindestens eines der folgenden konstitutionellen Symptome:
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber > 38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

Erstlinientherapie

Gemäß der S3-Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung in der CLL eine Venetoclax- oder BTKi-basierte Therapie empfohlen [3]. In Abhängigkeit von der individuellen Situation der Patienten ist eine Hinzunahme des aCD20-AB Obinutuzumab zu erwägen. Die Therapieempfehlungen basieren u.a. auf dem in dieser Indikation besonders relevantem Endpunkt PFS. In die Wahl der konkret anzuwendenden Therapie sollen jedoch Patientenwünsche, beispielsweise bezüglich der Therapiedauer, sowie individuelle Komorbiditäten und Begleitmedikation mit einbezogen werden. Patienten mit CLL sollten unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl eine Venetoclax- wie auch eine BTKi-basierte Therapie als Erstlinienbehandlung angeboten bekommen [3].

In der nicht vorbehandelten CLL zugelassene BTKi sind Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Während Zanubrutinib lediglich als Monotherapie zugelassen ist, können Acalabrutinib und Ibrutinib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einem aCD20-AB eingesetzt werden [3, 4].

Venetoclax-basierte Kombinationstherapien ermöglichen eine zeitlich begrenzte Therapie. Im Jahr 2020 wurde als erste derartige Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab zugelassen, die Behandlungsdauer umfasst 12 Zyklen à 28 Tage [42]. Weitere Kombinationen von BTKi mit Venetoclax sind seit 2023 (Ibrutinib + Venetoclax, 15 Zyklen à 28 Tage [47]) bzw. 2025 (Acalabrutinib + Venetoclax ± Obinutuzumab, 14 Zyklen à 28 Tage [48]) zugelassen und vollumfänglich verschreibungs- und erstattungsfähig. All diese Venetoclax-Kombinationstherapien sind in den Leitlinien als Teil des Therapiestandards verankert [3, 4, 49].

Bei individueller Eignung der Patienten kann gemäß der Onkopedia-Leitlinie eine Dreifach-Kombination bestehend aus Venetoclax, Acalabrutinib und Obinutuzumab in Betracht gezogen werden [4].

Zweitlinientherapie

Eine Zweitlinientherapie wird erst beim Vorliegen von klinischen Symptomen und hämatopoetischer Insuffizienz eingeleitet. In der Rezidiv-Therapie kommen erneut zeitlich begrenzte Venetoclax-Therapien in Kombination mit einem aCD20-AB oder eine Dauertherapie mit einem BTKi infrage, bevor auch der Einsatz von Chemoimmuntherapien in Betracht gezogen werden kann [3]. Retrospektive Studien deuten darauf hin, dass Patienten nach einer therapiefreien Zeit erneut auf zeitlich begrenzte Behandlungen mit Venetoclax-basierten Therapieregimen ansprechen können [3, 50].

Limitation der bisherigen Therapien

Mit der Ablösung der Chemoimmuntherapie-basierten Behandlungsansätze durch die zielgerichteten Therapien wurden erfolgreich die typischen Limitationen der Chemoimmuntherapie überwunden. Zu diesen zählten neben dem breiten Nebenwirkungsspektrum aufgrund der Toxizität der Wirkstoffe auch infusionsbedingte Reaktionen sowie die Notwendigkeit umfangreicher Komedikation. Darüber hinaus lehnten viele Patienten die Therapie aufgrund der hohen Therapiebelastung und lange ambulant oder

teilstationär zu absolvierende Infusionszeiten ab [3, 51]. Studien haben gezeigt, dass (Krebs-) Patienten eine orale Therapie einer Infusions-basierten Therapie in fast allen Fällen vorziehen [52]. Mit dem Wechsel des Therapiestandards weg von den Chemoimmuntherapien hin zu den zielgerichteten Therapien wurden diese Limitationen überwunden [3, 53]. Dennoch weisen auch die zielgerichteten Therapieformen wie z. B. die BTKi-Monotherapie einige Einschränkungen auf. Eine BTKi-Monotherapie ist als Dauertherapie konzipiert und erfordert über einen längeren Zeitraum eine hohe Therapie-Adhärenz und Patienten-Compliance, da die Behandlung bis zur Progression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden sollte [47, 48, 54]. Aufgrund der langen Exposition ergibt sich so ein kumulatives Risiko für ggf. auftretende Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen bei bestehender Komedikation. Hierdurch ist die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Therapieabbruchs aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen erhöht. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei den bestehenden zielgerichteten Therapien, sowie auch der BTKi-Dauertherapie insgesamt und im Vergleich zu den Chemoimmuntherapien um Therapien mit Vorteilen hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und der daraus resultierenden vergleichsweise geringen Therapiebelastung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs mit Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab

Zur Behandlung der CLL besteht ein Bedarf an Therapien, welche die Vorteile der guten Verträglichkeit und vergleichsweise geringen Therapiebelastung der BTKi mit der zeitlichen Begrenzung einer hochwirksamen und dennoch alltagstauglichen und patientenorientierten Therapie bei effektiver Krankheitskontrolle zusammenbringen.

Durch die synergistischen Effekte aus BCL-2-Inhibition mit Venetoclax, BTK-Inhibition mit Acalabrutinib und der Hinzunahme des aCD20-AB Obinutuzumab, welcher die gezielte Eliminierung maligner B-Zellen forciert, kann ein vertieftes Ansprechen erreicht werden. Mit der zulassungsbegründenden Studie AMPLIFY der Kombination von Venetoclax und Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab konnte eine Überlegenheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapie gegenüber der früheren Standardtherapie, einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin und Rituximab (BR), gezeigt werden. Die geschätzte 3-Jahres-PFS-Rate lag bei einem Follow-Up von knapp 3,5 Jahren (40,8 Monate) bei 76,5 % im Acalabrutinib + Venetoclax-Arm, bei 83,1 % im Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und bei 66,5 % im Chemoimmuntherapie-Arm. Die geschätzte 3-Jahres-OS-Rate lag im Acalabrutinib + Venetoclax-Arm bei 94,1%, bei 87,7 % im Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und bei 85,9% im Chemoimmuntherapie-Arm [27]. Mit der AMPLIFY-Studie konnte damit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib (Venetoclax + Acalabrutinib) gegenüber der Chemoimmuntherapie FCR oder BR im Gesamtüberleben gezeigt werden (Hazard Ratio (HR) = 0,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,18; 0,56]). Das Risiko unter einer Therapie mit Venetoclax + Acalabrutinib zu versterben, ist gegenüber einer Behandlung mit FCR oder BR um knapp 70 % gesenkt.

Mit Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab steht eine Kombination zielgerichteter Wirkprinzipien zur Verfügung, die aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit eine zeitlich begrenzte

Behandlung ermöglicht und aufgrund der guten Krankheitskontrolle im Anschluss therapiefreie Intervalle eröffnet [2, 27].

Mit der Kombination von Venetoclax und Acalabrutinib treten keine neuen Sicherheitssignale auf, das Sicherheitsprofil entspricht dem der Einzelsubstanzen. Auch das Nutzen-Risiko-Profil der intensivierten Therapie mit der Dreifach-Kombination ist für fitte und geeignete Patienten gut handhabbar und entspricht hinsichtlich der Einzelsubstanzen den Erwartungen. Bei der Anwendung von Venetoclax + Acalabrutinib wird das Risiko eines Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) deutlich reduziert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der überwiegende Teil der Patienten keine stationäre Aufnahme während der Aufdosierungsphase mit Venetoclax benötigt und die Behandlung ambulant erfolgen kann [55]. Mit Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab steht damit insgesamt ein hochwirksames und – im Falle der Zweifachkombination von Venetoclax und Acalabrutinib – rein orales Therapieregime, dessen Sicherheitsprofil gut handhabbar ist, zur Verfügung. Durch die Hinzunahme von Obinutuzumab wird eine chemotherapiefreie, gezielte Reduktion maligner B-Zellen ermöglicht. Die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab weist den großen Vorteil einer planbar zeitlich begrenzten Behandlung, die sich gut in den Alltag integrieren lässt, auf. Die Venetoclax-Kombinationstherapien mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab weisen den großen Vorteil planbar zeitlich begrenzter Behandlungen auf, die sich gut in den Alltag integrieren lassen. Dem entsprechend handelt es sich um etablierte Therapieoptionen, die Teil der deutschen Leitlinienempfehlungen sind und regelhaft Anwendung in der Therapie erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL finden [3, 4].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Obwohl die CLL die häufigste Form der leukämischen Erkrankungen im Erwachsenenalter in den westlichen Industrieländern darstellt, zählt sie dennoch zu den selteneren malignen Erkrankungen. So wurde in den USA in den Jahren 2018 bis 2022 eine durchschnittliche Inzidenzrate von 4,7 pro 100.000 Personen pro Jahr sowie eine Prävalenzrate von 4,9 pro 100.000 Personen ermittelt [56, 57]. In den nachfolgenden Abschnitten wird die Inzidenz und Prävalenz der CLL in Deutschland näher betrachtet. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Kodierung

(ICD-10-Code) der CLL lautet 91.1 und wird innerhalb der Leukämien (ICD-10 C91 – C95) eingeordnet.

Inzidenz der CLL in Deutschland

Krebs in Deutschland

Gemäß Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) in der Publikation „Krebs in Deutschland“ für 2019/2020“ lag die Anzahl der Neuerkrankungen an Leukämien (ICD-10 C91 – C95) im Jahr 2019 bei 5.800 Frauen und 8.110 Männern und etwas niedriger im Jahr 2020 mit 5.640 Frauen und 7.920 Männern [58]. Der Anteil der CLL (ICD-10 C91.1) an allen Neuerkrankungen der Leukämien lag in Deutschland von 2019 – 2020 bei den Frauen bei 36 % und bei den Männern bei 40 %. Damit ergibt sich eine Gesamtinzidenz der CLL von 5.332 im Jahr 2019 und 5.198 im Jahr 2020 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz der CLL (ICD-10 C91.1) in Deutschland in den Jahren 2019/2020

	Anteil CLL (ICD-10 C91.1) ^a	
	2019	2020
Frauen	2.088	2.030
Männer	3.244	3.168
Gesamt	5.332	5.198

Quelle: modifiziert nach [58]
a: Die Berechnung des Anteils ergibt sich aus den im Text publizierten Anteil.
Beispielrechnung:
Anzahl der Frauen mit CLL (ICD-10 C91.1) im Jahr 2019 = Anzahl der Leukämien (ICD-10 C91 – C95) bei Frauen im Jahr 2019 × 0,36
= 5.800 × 0,36 = 2.088
CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Eine neuere Publikation „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023“ des RKI aus dem Jahr 2025 zeigt Daten zur CLL für die Jahre 2021 bis 2023 in ähnlicher Größenordnung, wenngleich ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Die Erkrankung CLL wird hier nicht als Anteil an den Leukämien insgesamt dargestellt, sondern gemeinsam mit einer weiteren Erkrankung, der polymorphozytären Leukämie vom B-Zell-Typ (ICD-10 C91.3), welche nicht Teil des Anwendungsgebiets von Venetoclax ist. Eine Unterscheidung der jeweils zugehörigen Fälle ist anhand der verfügbaren Daten zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich [59].

Die altersspezifische Darstellung der Neuerkrankungen nach Geschlecht in den Jahren 2021 bis 2023 zeigt die für die CLL typische Verteilung der Erkrankung auf Männer im höheren Alter über 70 Jahren (Abbildung 3-1) [58, 59]. So steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter und ist für Männer höher als für Frauen. Die Neuerkrankungsrate für Patienten unter 30 Jahren ist charakteristisch für die CLL sehr gering bis nahezu 0 (Abbildung 3-1) [59].

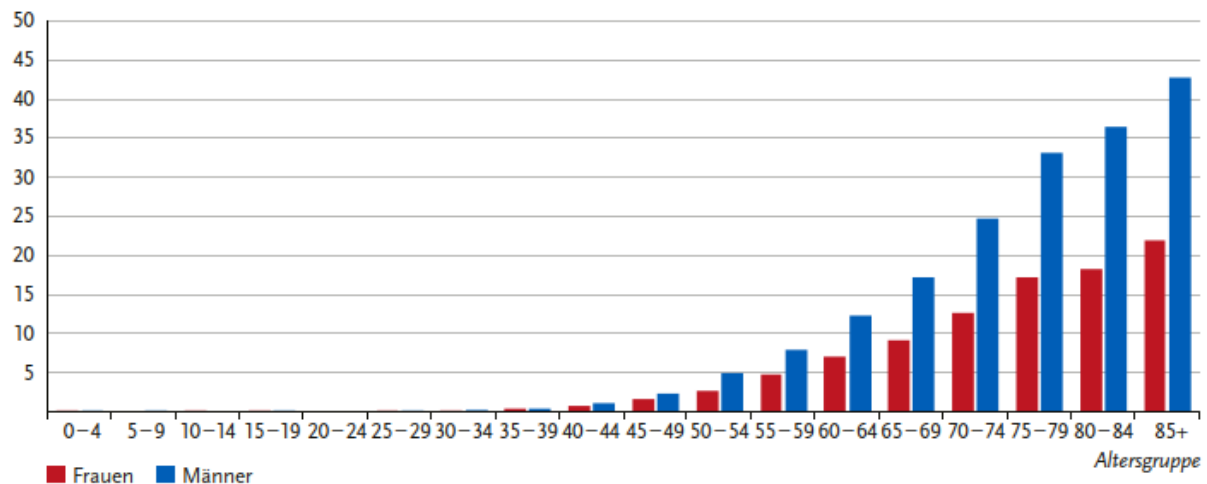


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C91.1/3, Deutschland 2021 – 2023 je 100.000

Quelle: [59]

Zentrum für Krebsregisterdaten

Mit den ebenfalls durch das RKI publizierten Daten gemäß dem „Zentrum für Krebsregisterdaten“ ist eine alters- und geschlechtsspezifische Darstellung der Inzidenz der Leukämien (ICD-10 C91 – C95) abrufbar (Tabelle 3-5). Die Angaben sind jedoch nicht direkt auf die CLL (ICD-10 C91.1) übertragbar, da kein Anteil der CLL an den Leukämien angegeben ist. Eine Übertragung des publizierten Anteils aus „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ ist nicht plausibel, da sich der Anteil auf verschiedenen große Grundgesamtheiten beziehen würde (vgl. Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5). So lag die Anzahl an Neuerkrankungen an Leukämien (ICD-10 C91 – C95) laut „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ im Jahr 2019 bei 5.800 Frauen und 8.110 Männern, während gemäß dem „Zentrum für Krebsregisterdaten“ die Anzahl der Neuerkrankungen an Leukämien (ICD-10 C91 – C95) im Jahr 2019 bei 6.256 Frauen und 8.743 Männern lag (vgl. Tabelle 3-5)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-5: Alters- und geschlechterspezifische Inzidenz der Leukämien (ICD-10 C91 – C95)^a gemäß dem Zentrum für Krebsregisterdaten

Jahr	Geschlecht	Altersgruppen in Jahren																	
		0 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 19	20 – 24	25 – 29	30 – 34	35 – 39	40 – 44	45 – 49	50 – 54	55 – 59	60 – 64	65 – 69	70 – 74	75 – 79	80 – 84	≥ 85
2019	Weiblich	171	50	40	33	40	53	74	62	103	162	326	391	477	588	663	1027	1017	979
	Männlich	138	97	62	70	67	72	102	114	124	246	418	688	848	1000	1008	1517	1284	888
2020	Weiblich	155	76	35	32	40	46	69	74	92	156	297	408	561	636	676	965	1056	946
	Männlich	195	96	78	51	55	68	84	125	157	207	453	657	869	1049	1058	1356	1460	957
2021	Weiblich	166	59	52	39	41	55	78	84	137	141	287	411	553	594	722	790	1062	1054
	Männlich	196	76	69	63	79	73	114	113	149	230	392	681	850	975	1102	1164	1334	926
2022	Weiblich	159	65	33	26	45	36	59	92	118	125	232	377	488	554	697	799	1017	1012
	Männlich	174	97	71	35	53	62	89	105	140	200	381	585	831	933	1129	1068	1327	1010
2023	Weiblich	166	66	33	26	28	39	52	93	100	130	241	396	551	571	711	639	930	1109
	Männlich	196	84	70	60	49	72	87	102	158	187	300	563	797	945	1055	1025	1182	1027
Quelle: [60] a: Die Angabe bezieht sich auf Leukämien (ICD-10 C91 – C95) und überschreitet damit die anzunehmende tatsächliche Anzahl der Inzidenz der CLL (ICD-10 C91.1) und ist daher als Unsicherheit anzusehen.																			

Prävalenz der CLL in Deutschland

Krebs in Deutschland

Gemäß der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ liegt die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämien (ICD-10 C91 – C95) in den Jahren 2019/2020 bei 17.200 Frauen und 23.900 Männern (vgl. Tabelle 3-6) [58]. Der spezifische Anteil der CLL ist nicht verfügbar. Näherungsweise kann hier die neuere Publikation des RKI „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023“, mit Daten aus den Jahren 2021 bis 2023 herangezogen werden, welche eine 5-Jahres-Prävalenz von 7.700 Fällen bei den Frauen und 11.800 Fällen bei den Männern für die ICD-10 Codes C91.1/3 prognostiziert (vgl. Tabelle 3-6) [59]. Diese Zahl kann aufgrund der möglichen Verzerrung durch die gemischte Betrachtung der ICD-10 Codes für die CLL (ICD-10 C91.1) und die prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (ICD-10 C91.3) nicht uneingeschränkt für das Anwendungsgebiet der CLL herangezogen werden, liefert aber einen Schätzwert für eine ungefähre Angabe der Größenordnung der 5-Jahresprävalenz der CLL.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien in Deutschland in den Jahren 2019/2020 und der CLL (ICD-10 C91.1) inklusive der prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (ICD-10 C91.3) in den Jahren 2021 – 2023

	Leukämien (ICD-10 C91 – C95)	CLL (ICD-10 C91.1) inklusive der prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (ICD-10 C91.3)
	2019/2020^a	2021 – 2023^b
Frauen	17.200	7.700
Männer	23.900	11.800
Gesamt	41.100	19.500
Quelle: [58, 59] a: Die Angabe bezieht sich auf Leukämien (ICD-10 C91 – C95) und überschreitet damit die anzunehmende tatsächliche Anzahl der 5-Jahres-Prävalenz der CLL (ICD-10 C91.1) und ist daher als Unsicherheit anzusehen. b: Die Angabe prognostiziert ebenso die 5-Jahres-Prävalenz der prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (ICD-10 C91.3) und überschreitet damit die anzunehmende tatsächliche Anzahl der 5-Jahres-Prävalenz der CLL (ICD-10 C91.1) und ist daher als Unsicherheit anzusehen. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie		

Zentrum für Krebsregisterdaten

Mit den ebenfalls durch das RKI publizierten Daten gemäß dem „Zentrum für Krebsregisterdaten“ ist eine alters- und geschlechtsspezifische Darstellung der 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien (ICD-10 C91 – C95) abrufbar (Tabelle 3-7). Die Angaben sind jedoch nicht direkt auf die CLL (ICD-10 C91.1) übertragbar, da kein Anteil der CLL an den Leukämien angegeben ist.

Tabelle 3-7: Alters- und geschlechterspezifische 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien (ICD-10 C91 – C95)^a gemäß dem Zentrum für Krebsregisterdaten

Jahr	Geschlecht	Altersgruppen in Jahren				
		0 – 44	45 – 54	55 – 64	65 – 74	≥ 75
2019	Weiblich	2257	1787	3286	4156	7428
	Männlich	3301	2554	5294	6585	9386
2020	Weiblich	2248	1733	3341	4140	7301
	Männlich	3290	2444	5351	6547	9452
2021	Weiblich	2294	1642	3306	4105	7196
	Männlich	3342	2338	5277	6422	9170
2022	Weiblich	2256	1487	3209	4024	6865
	Männlich	3237	2218	5112	6310	8805
2023	Weiblich	2206	1405	3218	4019	6535
	Männlich	3183	2050	4966	6222	8296
Quelle: [61] a: Die Angaben beziehen sich auf Leukämien (ICD-10 C91 – C95). Damit überschreitet die Anzahl jeweils die anzunehmende Anzahl der CLL (ICD-10 C91.1) und ist als Unsicherheit für die 5-Jahres-Prävalenz der CLL (ICD-10 C91.1) anzusehen. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a	3.591 ^b	3.200
a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Aufgrund der Gleichrangigkeit der Therapieoptionen bezieht sich die Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf das gesamte Therapiegebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. b: Anzahl der Patienten in der GKV und PKV. Die Berechnung erfolgte ausgehend von der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Berücksichtigt wurde hierbei eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.497.147 zum 30.09.2025 sowie 74.406.711 Versicherte insgesamt im September 2025. Damit ergibt sich ein Anteil von 89,11 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung [62]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, PKV: Private Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2025 im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bereits durch den G-BA bestimmt. In den Nutzenbewertungsverfahren zu Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und zu Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab zieht der G-BA die im Dossier angegebenen Patientenzahlen heran [63-66]. Der pharmazeutische Unternehmer

bezieht sich hierbei auch auf Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus vorangegangenen Nutzenbewertungen zu Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax und zu Zanubrutinib aus den Jahren 2022 bzw. 2023, welche der G-BA in seinen Beschlüssen veröffentlicht hat [67, 68]. AbbVie folgt der Beschlussfassung des G-BA für die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für die Grundgesamtheit im Jahr 2025 werden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL herangezogen. Die epidemiologischen Angaben in Abschnitt 3.2.3 bieten keine Eingrenzung hinsichtlich der Behandlungslinie und entsprechen somit nicht exakt dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Andere belastbare Zahlen liegen nicht vor. Aus diesem Grund wird für die Angabe der zu behandelnden Patienten in der GKV-Zielpopulation auf vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet zurückgegriffen. Hierbei wird entsprechend der aktuellsten Beschlüsse des G-BA (Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab) eine Anzahl von **ca. 3.200 Patienten** angenommen [63, 64]. Dieses Vorgehen steht im Einklang zu bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen.

Größe der Zielpopulation

Für die Größe der Zielpopulation wurde anhand der bekannten Größe der GKV-Zielpopulation aus den oben genannten Beschlüssen sowie dem aktuellen Anteil der GKV-Versicherten eine Rückrechnung vorgenommen. Die Angaben zur Größe der Zielpopulation ergeben sich aus dem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung, welcher bei 89,11 % liegt. Dieser Berechnung zugrunde liegt eine Gesamtbevölkerung von 83.497.147 Menschen zum Stichtag, dem 30.09.2025, und eine Anzahl von 74.406.711 GKV-Versicherten insgesamt im September 2025 [62, 69]. Aus diesen Angaben und der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ergibt sich eine Gesamtzielpopulation von 3.591 Patienten (Tabelle 3-8).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es sind keine wesentlichen Änderungen der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren zu erwarten (vgl. Tabelle 3-9). Diese Annahme steht im Einklang zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax (2023), Zanubrutinib (2023) und Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab (2025), in deren Beschlüssen jeweils eine Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation von ca. 3.200 Patienten genannt wurde [63, 64, 67, 68].

Tabelle 3-9: Entwicklung der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Größe der GKV-Zielpopulation ^a
2027	3.200
2028	3.200

Jahr	Größe der GKV-Zielpopulation ^a
2029	3.200
2030	3.200
2031	3.200
Quelle: [63, 64, 67, 68]	
a: Es sind keine wesentlichen Änderungen der Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren zu erwarten. Diese Annahme basiert auf den vorangegangenen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet.	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der vorliegenden Evidenz (siehe Modul 4) kann für die Gesamtpopulation kein Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V abgeleitet werden. Entsprechend den Leitlinien kommen für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL alle der beschriebenen Therapieoptionen der zVT sowie auch die des zu bewertenden Arzneimittels grundsätzlich infrage [3, 4, 70]. Gemäß der Zulassung liegt für Venetoclax + Ibrutinib (Kodierung A) und für Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab (Kodierung B) eine gemeinsame Zielpopulation vor. Die Kombinationstherapien von Venetoclax + Ibrutinib und von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab stellen dennoch etablierte und hochwirksame, zeitlich begrenzte Therapieoptionen mit einem relevanten klinischen und medizinischen Nutzen dar. Die Größe der Zielpopulation wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben berechnet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Angaben zu der Erkrankung und dem therapeutischen Bedarf basieren auf einer orientierenden, nicht systematischen Literaturrecherche sowie auf deutschen Leitlinienempfehlungen.

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz basieren auf den Angaben zur CLL in Publikationen des RKI [58-61].

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation basieren auf den Daten des aktuellsten abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL [63, 64].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Hallek M (2019): Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol; 94(11):1266–87.
2. Hallek M (2025): Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Am J Hematol; 100(3):450–80.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2024): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). [Zugriff: 26.01.2026]. URL:

- https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-chronisch-lymphatische-Leukaemie-CLL_2025-01.pdf.
4. 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>.
 5. Robak T, Puła A, Braun M, Robak E (2024): Extramedullary and extranodal manifestations in chronic lymphocytic leukemia - an update. *Ann Hematol*; 103(9):3369–83.
 6. Khoury JD, Solary E, Abela O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703–19.
 7. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B (2018): Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*; 391(10129):1524–37.
 8. Haselager MV, Kater AP, Eldering E (2020): Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing? *Frontiers in Oncology*; Volume 10:592205
 9. Hafezi S, Rahmani M (2021): Targeting BCL-2 in Cancer: Advances, Challenges, and Perspectives. *Cancers*; 13(6):1292.
 10. Carlberg C, Velleuer E (2022): B Cell Immunity: BCRs, Antibodies and Their Effector Functions. In.: *Molecular Immunology*; 59–76.
 11. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC (2012): The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*; 120(6):1175–84.
 12. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW (2018): Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular Cancer*; 17(1):57.
 13. Ziegler CGK, Kim J, Piersanti K, Oyler-Yaniv A, Argyropoulos KV, van den Brink MRM, et al. (2019): Constitutive Activation of the B Cell Receptor Underlies Dysfunctional Signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cell Reports*; 28(4):923–37.e3.
 14. Kaloni D, Diepstraten ST, Strasser A, Kelly GL (2023): BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*; 28(1-2):20–38.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O (2009): Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*; 94(5):647–53.
 19. Cerhan JR, Slager SL (2015): Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*; 126(20):2265–73.

20. Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC (2010): Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*; 24(3):512–20.
21. Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R (2012): Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest*; 122(10):3432–8.
22. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. (2018): iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*; 131(25):2745–60.
23. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. (1981): A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*; 48(1):198–206.
24. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS (1975): Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 46(2):219–34.
25. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. (2020): Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 395(10232):1278–91.
26. 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.
27. 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.
28. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, Simon F, Bosch F, Feyzi E, et al. (2025): Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*; 394(11):1084–96.
29. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, Tresckow Jv, Zhang C, et al. (2023): First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 388(19):1739–54.
30. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, et al. (2021): Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol*; 96(9):1112–9.
31. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, et al. (2024): Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*; 144(18):1924–35.
32. International CLL-IPI working group (2016): An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*; 17(6):779–90.
33. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S (2010): From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*; 10(1):37–50.
34. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. (2019): Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*; 133(11):1205–16.
35. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, Cramer P, von Tresckow J, Al-Sawaf O, et al. (2024): Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*; 143(25):2588–98.

36. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Sarma A, et al. (2025): Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood*; 146(18):2168–76.
37. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. (2008): Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*; 49(1):49–56.
38. Villavicencio A, Solans M, Zacarías-Pons L, Vidal A, Puigdemont M, Roncero JM, et al. (2021): Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*; 18(2):701.
39. Kozarac S, Ivanovic J, Mitrovic M, Tomic Vujovic K, Arsenovic I, Suvajdzic-Vukovic N, et al. (2025): Managing novel therapies and concomitant medications in chronic lymphocytic leukemia: key challenges. *Front Pharmacol*; 15:1517972.
40. Upchurch MD, Muluneh B (2024): Treatment adherence and adverse event management in chronic lymphocytic leukemia: challenges and strategies for the future. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 17(5-6):467–75.
41. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L (1998): Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*; 16(4):1582–7.
42. 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>.
43. Deering KL, Sundaram M, Harshaw Q, Trudeau J, Barrientos JC (2022): Health-related quality of life and treatment satisfaction in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients on ibrutinib compared to other CLL treatments in a real-world US cross sectional study. *PLoS One*; 17(10):e0270291.
44. Stumpf J, Al-Sawaf O (2024): Chronic Lymphocytic Leukemia: Time-Limited Therapy in the First-Line Setting and Role of Minimal Residual Disease. *Curr Oncol Rep*; 26(2):136–46.
45. Molica S (2026): Beyond progression-free survival (PFS): time to next treatment (TTNT) as a patient-centered metric of clinical benefit in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Expert Rev Hematol*; 19(2):127–32.
46. Simon F, Ligtoet R, Robrecht S, Cramer P, Kutsch N, Fürstenau M, et al. (2024): End Point Surrogacy in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*; 43(4):381–91.
47. 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>.
48. AstraZeneca AB (2020): Calquence® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. (2024): ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology*; 35(9):762–8.
50. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, et al. (2022): Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*; 140(8):839–50.

51. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) (2025): Wie läuft eine Chemotherapie ab? [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/chemotherapie/ablauf>.
52. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. (2016): Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*; 10:1609–21.
53. Jamil A, Aslam S, Riaz R, Qureshi Z, Akram H, Kichloo A, et al. (2025): Comparative efficacy of venetoclax-based regimens in the management of chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and metanalysis. *Annals of Hematology*; 104(3):1387–97.
54. BeOne Medicines Ireland Ltd. (2021): Brukinsa® 80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. Seymour J, Aw A, Ribrag V, Cartron G, Kater A, Eom K-S, et al. (2025): Safety Analysis of Fixed-Duration Acalabrutinib-Venetoclax Combinations vs Chemoimmunotherapy: A Post Hoc Analysis From the Phase 3 AMPLIFY Trial [Zugriff: 14.04.2026]. URL: <https://www.iwcll.org/wp-content/uploads/2025/11/1424-1.pdf>.
56. National Cancer Institute (NIH) (2025): Cancer Stat Facts Leukemia - Chronic Lymphatic Leukemia (CLL). [Zugriff: 27.03.2026]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
57. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2026): Seltener Erkrankungen. [Zugriff: 09.02.2026]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>.
58. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, et al. (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. [Zugriff: URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/11438>].
59. Ronckers C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, Folkerts J, et al. (2025): Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. [Zugriff: URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/13155>].
60. Robert Koch-Institut (RKI) (2025): Zentrum für Krebsregisterdaten - Inzidenz. [Zugriff: 10.06.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
61. Robert Koch-Institut (RKI) (2025): Zentrum für Krebsregisterdaten - Prävalenz. [Zugriff: 10.06.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
62. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Bevölkerungsstand. [Zugriff: 03.02.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html?nn=2110>.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7590/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1208.pdf.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7591/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1228.pdf.
65. AstraZeneca GmbH (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Acalabrutinib (Calquence®) AstraZeneca GmbH Modul 3A [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8902/2025_06_27_Modul3A_Acalabrutinib.pdf.
66. AstraZeneca GmbH (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Acalabrutinib (Calquence®) AstraZeneca GmbH Modul 3B. [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8914/2025_06_27_Modul3B_Acalabrutinib.pdf.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Luekämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-919/2023-12-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-911.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6046/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-895_BAnz.pdf.
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2025): Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). [Zugriff: 03.02.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2025.pdf.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2025-B-062 Acalabrutinib [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8906/2025-10-01_Informationen-zVT_Acalabrutinib_D-1208.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab					
Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab					
<i>1. Jahr (Zyklus 1 – 13)</i>					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zyklus 1 – 2: Kein Venetoclax Zyklus 3: Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg Jeweils 1x täglich p.o. Zyklus 4 – 13: 400 mg p.o. 1x täglich	309	1	309
Acalabrutinib (Calquence®)		100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	730	0,5	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Zyklus 1 à 28 Tage^a: Kein Obinutuzumab Zyklus 2^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg i.v. Zyklus 3 – 7: Tag 1 je 1.000 mg i.v.	8	1	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Ab Zyklus 8: Kein Obinutuzumab			
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zyklus 14: 400 mg p.o. 1x täglich	27	1	27
Acalabrutinib (Calquence®)		100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	54	0,5	27
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		entfällt			
Venetoclax + Acalabrutinib					
1. Jahr (Zyklus 1 – 13)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zyklus 1 – 2: Kein Venetoclax Zyklus 3: Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg Jeweils 1x täglich p.o. Zyklus 4 – 13: 400 mg p.o. 1x täglich	309	1	309
Acalabrutinib (Calquence®)		100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	730	0,5	365
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14)					
Venetoclax (Venclyxto®)		Zyklus 14: 400 mg p.o. 1x täglich	27	1	27

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	54	0,5	27
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib ± Obinutuzumab					
Ibrutinib + Obinutuzumab					
1. Jahr					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	420 mg p.o. 1x täglich	365	1	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Zyklus 1 à 28 Tage^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg i.v. Zyklus 2 – 6 à 28 Tage: Tag 1 je 1.000 mg i.v. Ab Zyklus 7: Kein Obinutuzumab	8	1	8
Folgejahre					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	420 mg p.o. 1x täglich	365	1	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		entfällt			
Ibrutinib					
1. Jahr und Folgejahre					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	420 mg p.o. 1x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Venetoclax + Obinutuzumab					
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 1. Jahres (Zyklus 1 – 12)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zyklus 1: Tag 1 – 21: Kein Venetoclax Tag 22 – 28: 20 mg Zyklus 2: Tag 1 – 7: 50 mg Tag 8 – 14: 100 mg Tag 15 – 21: 200 mg Tag 22 – 28: 400 mg Jeweils 1x täglich p.o. Zyklus 3 – 12: 400 mg p.o. 1x täglich	315	1	315
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Zyklus 1 à 28 Tage^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg i.v. Zyklus 2 – 6 à 28 Tage: Tag 1 je 1.000 mg i.v. Ab Zyklus 7: Kein Obinutuzumab	8	1	8
Venetoclax + Ibrutinib					
1. Jahr (Zyklus 1 – 13)					
Venetoclax (Venclyxto®)		Zyklus 1 – 3: Kein Venetoclax	281	1	281

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zyklus 4: Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg Jeweils 1x täglich p.o. Zyklus 5 – 13: 400 mg p.o. 1x täglich			
Ibrutinib (Imbruvica®)		Zyklus 1 – 13: 420 mg p.o. 1x täglich	365	1	365
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Zyklus 14 – 15: 400 mg p.o. 1x täglich	55	1	55
Ibrutinib (Imbruvica®)		Zyklus 14 – 15: 420 mg p.o. 1x täglich	55	1	55
Acalabrutinib ± Obinutuzumab					
Acalabrutinib + Obinutuzumab					
1. Jahr					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	730	0,5	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Zyklus 1 à 28 Tage^a: Kein Obinutuzumab Zyklus 2 à 28 Tage^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg i.v.	8	1	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Zyklus 3 – 7 à 28 Tage: Tag 1 je 1.000 mg i.v.			
Folgejahre					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	730	0,5	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		entfällt			
Acalabrutinib					
1. Jahr und Folgejahre					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	100 mg p.o. 2x täglich kontinuierlich	730	0,5	365
Zanubrutinib					
1. Jahr und Folgejahre					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	320 mg p.o. 1x täglich kontinuierlich	365	1	365
Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, i.v.: intravenös,, max.: maximal, p.o.: peroral, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab a: Die jeweils erste Dosis Obinutuzumab des ersten Zyklus kann auf zwei Einzeldosen an den Tagen 1 und 2 mit jeweils 100 mg und 900 mg aufgeteilt werden. Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Venetoclax und Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab und den vom G-BA bestimmten Wirkstoffen der zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1-5].

Zu bewertendes Arzneimittel

Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab

Bei dem zu bewertenden Arzneimittel handelt es sich um den kombinierten Therapieansatz aus Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Gemäß Fachinformation wird Venetoclax 1x täglich oral appliziert. Begonnen wird die Therapie mit Venetoclax am 1. Tag des 3. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen. Venetoclax wird max. 12 Zyklen verabreicht. Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Dosissteigerung vor:

- Zyklus 1 – 2: Kein Venetoclax
- Zyklus 3: Tag 1 – 7: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3: Tag 8 – 14: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3: Tag 15 – 21: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3: Tag 22 – 28: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5 Tag 1: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Für Venetoclax ergeben sich somit 309 Behandlungstage pro Patient im 1. Therapiejahr. Im 2. Therapiejahr fallen 27 Behandlungstage pro Patient an [1].

Der Kombinationspartner Acalabrutinib wird 2x täglich oral appliziert. Die Behandlung mit Acalabrutinib erstreckt sich über max. 14 Zyklen à 28 Tage und beginnt an Tag 1 von Zyklus 1. Für Acalabrutinib ergeben sich somit 365 Behandlungstage pro Patient im 1. Therapiejahr. Im 2. Therapiejahr fallen 27 Behandlungstage pro Patient an [4].

Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer auf insgesamt 14 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Venetoclax und Acalabrutinib nach diesen 14 Zyklen.

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch über maximal 6 Zyklen à 28 Tage intravenös verabreicht. In Zyklus 2 erfolgt eine Gabe an den Tagen 1, 8 und 15. Die erste Dosis an Tag 1 kann bei Bedarf auf den 1. und 2. Behandlungstag des 2. Zyklus aufgeteilt werden. In den folgenden Zyklen (Zyklus 3 – 7) erfolgt die Gabe jeweils an Tag 1. Für Obinutuzumab ergeben sich somit im 1. Therapiejahr 8 Behandlungstage pro Patient. Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib ± Obinutuzumab

Ibrutinib wird als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet. Ibrutinib wird gemäß Fachinformation 1x täglich oral appliziert. Die Behandlung mit Ibrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. Für das 1. Therapiejahr und auch die Folgejahre ergeben sich für Ibrutinib 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr [2].

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch über maximal 6 Zyklen à 28 Tage intravenös verabreicht. In Zyklus 1 erfolgt eine Gabe an den Tagen 1, 8 und 15. Die erste Dosis an Tag 1 kann bei Bedarf auf den 1. und 2. Behandlungstag des 1. Zyklus aufgeteilt werden. In den folgenden Zyklen (Zyklus 2 – 6) erfolgt die Gabe jeweils an Tag 1. Für Obinutuzumab ergeben sich somit im 1. Therapiejahr 8 Behandlungstage pro Patient. Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Venetoclax + Obinutuzumab

Gemäß Fachinformation wird Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der CLL 1x täglich oral appliziert. Begonnen wird die Therapie mit Venetoclax am 22. Tag des 1. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen. Venetoclax wird max. 12 Zyklen verabreicht. Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Dosissteigerung vor:

- Zyklus 1: Tag 1 – 21: kein Venetoclax
- Zyklus 1: Tag 22 – 28: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2: Tag 1 – 7: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2: Tag 8 – 14: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2: Tag 15 – 21: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5 Tag 22: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Für Venetoclax ergeben sich somit 315 Behandlungstage pro Patient im 1. Therapiejahr [1]. Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer von Venetoclax auf insgesamt 12 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab nach diesen 12 Zyklen.

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch über maximal 6 Zyklen à 28 Tage intravenös verabreicht. In Zyklus 1 erfolgt eine Gabe an den Tagen 1, 8 und 15. Die erste Dosis

an Tag 1 kann bei Bedarf auf den 1. und 2. Behandlungstag des 1. Zyklus aufgeteilt werden. In den folgenden Zyklen (Zyklus 2 – 6) erfolgt die Gabe jeweils an Tag 1. Für Obinutuzumab ergeben sich somit im 1. Therapiejahr 8 Behandlungstage pro Patient. Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Venetoclax + Ibrutinib

Der kombinierte Behandlungsansatz aus Venetoclax und Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wird über einen zeitlich begrenzten Zeitraum von 15 Zyklen à 28 Tage angewendet. Gemäß Fachinformation wird Venetoclax zur Behandlung der CLL 1x täglich oral appliziert. Begonnen wird die Therapie mit Venetoclax am 1. Tag des 4. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen. Venetoclax wird folglich max. 12 Zyklen verabreicht. Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Dosissteigerung vor:

- Zyklus 1 – 3: Kein Venetoclax
- Zyklus 4: Tag 1 – 7: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 8 – 14: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 15 – 21: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4 Tag 22 – 28: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5 Tag 1: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Für Venetoclax ergeben sich somit 281 Behandlungstage pro Patient im 1. Therapiejahr. Im 2. Therapiejahr fallen 55 Behandlungstage pro Patient an [1].

Der Kombinationspartner Ibrutinib wird gemäß Fachinformation 1x täglich oral appliziert. Die Gabe beginnt an Tag 1 des 1. Zyklus. Für Ibrutinib ergeben sich somit 365 Behandlungstage pro Patient im ersten 1. Therapiejahr. Im 2. Therapiejahr fallen 55 Behandlungstage pro Patient an [1, 2].

Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer auf insgesamt 15 Zyklen à 28-Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Venetoclax und Ibrutinib nach diesen 15 Zyklen.

Acalabrutinib ± Obinutuzumab

Acalabrutinib wird in Kombination mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet. Acalabrutinib wird gemäß Fachinformation 2x täglich oral appliziert. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Für das

1. Therapiejahr und auch die Folgejahre ergeben sich für Acalabrutinib 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr [4].

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch über maximal 6 Zyklen à 28 Tage intravenös verabreicht. In Zyklus 1 erfolgt eine Gabe an den Tagen 1, 8 und 15. Die erste Dosis an Tag 1 kann bei Bedarf auf den 1. und 2. Behandlungstag des 2. Zyklus aufgeteilt werden. In den folgenden Zyklen (Zyklus 2 – 6) erfolgt die Gabe jeweils an Tag 1. Für Obinutuzumab ergeben sich somit im 1. Therapiejahr 8 Behandlungstage pro Patient. Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Zanubrutinib

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wird Zanubrutinib gemäß Fachinformation 1x täglich oral appliziert. Die Behandlung mit Zanubrutinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Für das 1. Therapiejahr und auch die Folgejahre ergeben sich für Zanubrutinib 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr [5].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab				
Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab				
<i>1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	309	Zyklus 1 – 2: Kein Venetoclax Zyklus 3: Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg Zyklus 4 – 13: 400 mg	114.990 mg ≙ 14 Filmtabletten à 10 mg + 7 Filmtabletten à 50 mg + 1.145 Filmtabletten à 100 mg
Acalabrutinib (Calquence®)		365	200 mg	73.000 mg ≙ 730 Filmtabletten à 100 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		8	Zyklus 1 à 28 Tage^a: Kein Obinutuzumab Zyklus 2^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg Zyklus 3 – 7:	8.000 mg ≙ 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Tag 1 je 1.000 mg Ab Zyklus 8: Kein Obinutuzumab	
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	27	Zyklus 14: 400 mg	10.800 mg ≙ 108 Filmtabletten à 100 mg
Acalabrutinib (Calquence®)		27	200 mg	5.400 mg ≙ 54 Filmtabletten à 100 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		entfällt		
Venetoclax + Acalabrutinib				
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	309	Zyklus 1 – 2: Kein Venetoclax Zyklus 3: Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg Zyklus 4 – 13: 400 mg	114.990 mg ≙ 14 Filmtabletten à 10 mg + 7 Filmtabletten à 50 mg + 1.145 Filmtabletten à 100 mg
Acalabrutinib (Calquence®)		365	200 mg	73.000 mg ≙ 730 Filmtabletten à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14)</i>				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	27	Zyklus 14: 400 mg	10.800 mg ≙ 108 Filmtabletten à 100 mg
Acalabrutinib (Calquence®)	CLL	27	200 mg	5.400 mg ≙ 54 Filmtabletten à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib ± Obinutuzumab				
Ibrutinib + Obinutuzumab				
<i>1. Jahr</i>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg ≙ 365 Filmtabletten à 420 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	CLL	8	Zyklus 1 à 28 Tage^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg Zyklus 2 – 6 à 28 Tage: Tag 1 je 1.000 mg Ab Zyklus 7: Kein Obinutuzumab	8.000 mg ≙ 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg
<i>2. Jahr</i>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg ≙ 365 Filmtabletten à 420 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	CLL	entfällt		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ibrutinib				
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	420 mg	153.300 mg ≙ 365 Filmtabletten à 420 mg
Venetoclax + Obinutuzumab				
<i>Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 1. Jahres (Zyklus 1 – 12 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	315	Zyklus 1: Tag 1 – 21: Kein Venetoclax Zyklus 1: Tag 22 – 28: 20 mg Zyklus 2: Tag 1 – 7: 50 mg Tag 8 – 14: 100 mg Tag 15 – 21: 200 mg Tag 22 – 28: 400 mg Zyklus 3– 12: 400 mg	117.390 mg ≙ 14 Filmtabletten à 10 mg + 7 Filmtabletten à 50 mg + 1.169 Filmtabletten à 100 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		8	Zyklus 1 à 28 Tage^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg Zyklus 2 – 6 à 28 Tage: Tag 1 je 1.000 mg	8.000 mg ≙ 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Ab Zyklus 7: Kein Obinutuzumab	
Venetoclax + Ibrutinib				
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	281	Zyklus 1 – 3: Kein Venetoclax Zyklus 4: Tag 1 – 7: 20 mg Tag 8 – 14: 50 mg Tag 15 – 21: 100 mg Tag 22 – 28: 200 mg Zyklus 5 – 13: 400 mg	103.790 mg ≙ 14 Filmtabletten à 10 mg + 7 Filmtabletten à 50 mg + 1.033 Filmtabletten à 100 mg
Ibrutinib (Imbruvica®)		365	Zyklus 1 – 13: 420 mg	153.300 mg ≙ 365 Filmtabletten à 420 mg
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)				
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	55	Zyklus 14 – 15: 400 mg p.o. 1x täglich	22.000 mg ≙ 220 Filmtabletten à 100 mg
Ibrutinib (Imbruvica®)		55	Zyklus 14 – 15: 420 mg p.o. 1x täglich	23.100 mg ≙ 55 Filmtabletten à 420 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Acalabrutinib ± Obinutuzumab				
Acalabrutinib + Obinutuzumab				
1. Jahr				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	200 mg	73.000 mg ≙ 730 Filmtabletten à 100 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		8	Zyklus 1 à 28 Tage^a: Kein Obinutuzumab Zyklus 2 à 28 Tage^a: Tag 1, 8 und 15 je 1.000 mg Zyklus 3 – 7 à 28 Tage: Tag 1 je 1.000 mg Ab Zyklus 8: Kein Obinutuzumab	8.000 mg ≙ 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg
Folgejahre				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	200 mg	73.000 mg ≙ 730 Filmtabletten à 100 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		entfällt		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Acalabrutinib				
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>				
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	200 mg	73.000 mg ≙ 730 Filmtabletten à 100 mg
Zanubrutinib				
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	365	320 mg	116.800 mg ≙ 730 Filmtabletten à 160 mg
Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab a: Die jeweils erste Dosis Obinutuzumab des ersten Zyklus kann auf zwei Einzeldosen an den Tagen 1 und 2 mit jeweils 100 mg und 900 mg aufgeteilt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab

Der kombinierte Therapieansatz aus Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL über insgesamt max. 14 Zyklen à 28 Tage angewendet. Begonnen wird die Therapie mit Venetoclax am 1. Tag des 3. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 . Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Dosissteigerung vor:

- Zyklus 1 – 2: Kein Venetoclax

- Zyklus 3: Tag 1 – 7: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3: Tag 8 – 14: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3: Tag 15 – 21: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3: Tag 22 – 28: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5 Tag 1: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Unter Berücksichtigung der Aufdosierung ergibt sich im 1. Therapiejahr ein Verbrauch von 14 Tabletten à 10 mg, 7 Tabletten à 50 mg und 1.145 Tabletten à 100 mg ($\cong$ 114.990 mg pro Patient pro Jahr). Im 2. Therapiejahr wird die Erhaltungsdosis von 400 mg 1x täglich an 27 Tagen verabreicht. Daraus ergibt sich rechnerisch ein Verbrauch von 108 Tabletten à 100 mg pro Patient im 2. Therapiejahr ($\cong$ 10.800 mg pro Patient pro Jahr) [1].

Der Kombinationspartner Acalabrutinib wird im ersten Therapiejahr 2x täglich mit einer Dosierung von 100 mg verabreicht. Daraus resultiert ein Verbrauch von 730 Tabletten à 100 mg ($\cong$ 73.000 mg pro Patient pro Jahr). Im 2. Therapiejahr wird die Dosis von 100 mg 2x täglich an 27 Tagen verabreicht. Daraus ergibt sich rechnerisch ein Verbrauch von 54 Tabletten à 100 mg pro Patient im 2. Therapiejahr ($\cong$ 5.400 mg pro Patient pro Jahr) [4].

Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer auf insgesamt 14 28-Tage-Zyklen begrenzt ist, endet die Anwendung von Venetoclax und Acalabrutinib nach diesen 14 Zyklen [1, 4].

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch verabreicht. An insgesamt 8 Behandlungstagen im ersten Therapiejahr wird je Anwendung 1.000 mg Obinutuzumab verabreicht. Die erste Dosis von Obinutuzumab (1.000 mg) kann gemäß Fachinformation bei Bedarf auf den 1. und 2. Tag des 1. Zyklus aufgeteilt werden. Daraus resultiert ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg ($\cong$ 8.000 mg pro Patient pro Jahr). Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib ± Obinutuzumab

Ibrutinib wird in Kombination mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet. Ibrutinib wird gemäß Fachinformation 1x täglich oral appliziert. Die Gabe erfolgt mit einer Dosierung von 420 mg bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit. Daraus resultiert ein Verbrauch von 365 Tabletten à 420 mg ($\cong$ 153.300 mg pro Patient pro Jahr) sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre [2].

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch verabreicht. An insgesamt 8 Behandlungstagen im ersten Therapiejahr wird je Anwendung 1.000 mg Obinutuzumab verabreicht. Die erste Dosis von Obinutuzumab (1.000 mg) kann gemäß Fachinformation bei Bedarf auf den 1. und 2. Tag des 1. Zyklus aufgeteilt werden. Daraus resultiert ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg ($\hat{=}$ 8.000 mg pro Patient pro Jahr). Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Venetoclax + Obinutuzumab

Venetoclax + Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL über 12 Zyklen à 28 Tage angewendet. Begonnen wird die Therapie mit Venetoclax am 22. Tag des 1. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen. Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Dosissteigerung vor:

- Zyklus 1: Tag 1 – 21: Kein Venetoclax
- Zyklus 1: Tag 22 – 28: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2: Tag 1 – 7: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2: Tag 8 – 14: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2: Tag 15 – 21: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5 Tag 22: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Unter Berücksichtigung der Aufdosierung ergibt sich im 1. Therapiejahr ein Verbrauch von 14 Tabletten à 10 mg, 7 Tabletten à 50 mg und 1.169 Tabletten à 100 mg ($\hat{=}$ 117.390 mg pro Patient pro Jahr). Da bei diesem Behandlungsschema die Therapiedauer auf insgesamt 12 28-Tage-Zyklen begrenzt ist, endet die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab nach diesen 12 Zyklen [1].

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch verabreicht. An insgesamt 8 Behandlungstagen im ersten Therapiejahr wird je Anwendung 1.000 mg Obinutuzumab verabreicht. Die erste Dosis von Obinutuzumab (1.000 mg) kann gemäß Fachinformation bei Bedarf auf den 1. und 2. Tag des 1. Zyklus aufgeteilt werden. Daraus resultiert ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg ($\hat{=}$ 8.000 mg pro Patient pro Jahr). Da die Behandlungsdauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Venetoclax + Ibrutinib

Venetoclax wird in Kombination mit Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL insgesamt über 15 Zyklen à 28 Tage angewendet. Begonnen wird die

Therapie mit Venetoclax am 1. Tag des 4. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen. Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Dosissteigerung vor:

- Zyklus 1 – 3: Kein Venetoclax
- Zyklus 4: Tag 1 – 7: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 8 – 14: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 15 – 21: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4 Tag 22 – 28: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5 Tag 1: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Unter Berücksichtigung der Aufdosierung ergibt sich im 1. Therapiejahr ein Verbrauch von 14 Tabletten à 10 mg, 7 Tabletten à 50 mg und 1.033 Tabletten à 100 mg ($\cong$ 103.790 mg pro Patient pro Jahr). Im 2. Therapiejahr wird die Erhaltungsdosis von 400 mg 1x täglich an 55 Tagen verabreicht. Daraus ergibt sich rechnerisch ein Verbrauch von 220 Tabletten à 100 mg pro Patient im 2. Therapiejahr ($\cong$ 22.000 mg pro Patient pro Jahr). Da die Behandlungsdauer von Venetoclax auf 15 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Venetoclax nach diesen 15 Zyklen [1].

Der Kombinationspartner Ibrutinib wird im ersten Therapiejahr 1x täglich mit einer Dosierung von 420 mg verabreicht. Daraus resultiert ein Verbrauch von 365 Tabletten à 420 mg ($\cong$ 153.300 mg pro Patient pro Jahr). Im 2. Therapiejahr wird die Dosis von 420 mg 1x täglich an 55 Tagen verabreicht. Daraus ergibt sich rechnerisch ein Verbrauch von 55 Tabletten à 420 mg pro Patient im 2. Therapiejahr ($\cong$ 23.100 mg pro Patient pro Jahr). Da die Gabe von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax auf 15 Zyklen begrenzt ist, endet die Anwendung von Ibrutinib nach diesen 15 Zyklen [1, 2].

Acalabrutinib ± Obinutuzumab

Acalabrutinib wird in Kombination mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet. Acalabrutinib wird gemäß Fachinformation 2x täglich oral appliziert. Die Gabe erfolgt mit einer täglichen Dosierung von 200 mg bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit. Daraus resultiert ein Verbrauch von 730 Tabletten à 100 mg ($\cong$ 73.000 mg pro Patient pro Jahr) sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre [4].

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird zyklisch verabreicht. An insgesamt 8 Behandlungstagen im ersten Therapiejahr wird je Anwendung 1.000 mg Obinutuzumab verabreicht. Die erste Dosis von Obinutuzumab (1.000 mg) kann gemäß Fachinformation bei Bedarf auf den 1. und 2. Tag des 1. Zyklus aufgeteilt werden. Daraus resultiert ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg ($\cong$ 8.000 mg pro Patient pro Jahr). Da die Behandlungs-

dauer von Obinutuzumab auf 6 Zyklen à 28 Tage begrenzt ist, endet die Anwendung von Obinutuzumab nach diesen 6 Zyklen [3].

Zanubrutinib

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wird Zanubrutinib gemäß Fachinformation 1x täglich oral appliziert. Die Gabe erfolgt mit einer Dosierung von 320 mg bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit. Daraus resultiert ein Verbrauch von 730 Tabletten à 160 mg ($\cong$ 116.800 mg pro Patient pro Jahr) sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre [5].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Venetoclax (Venclyxto®)	VENCLYXTO 10 mg Filmtabletten 14 St 10 mg PZN: 12448757 AVP: 86,99 €	85,22 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
	VENCLYXTO 50 mg Filmtabletten 7 St 50 mg PZN: 12448786 AVP: 200,49 €	198,72 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 7 St 100 mg PZN: 12448792 AVP: 389,67 €	387,90 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 14 St 100 mg PZN: 12448800 AVP: 768,00 €	766,23 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
Ibrutinib (Imbruvica®)	IMBRUVICA 420 mg Filmtabletten 28 St 420 mg PZN: 14332898 AVP: 5.767,13 €	5.765,36 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
Acalabrutinib (Calquence®)	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 € [1,77 € ^a ; 148,01 € ^b]
Zanubrutinib (Brukinsa®)	BRUKINSA 160 mg Filmtabletten 60 St 160 mg PZN: 19874285 AVP: 5.479,32 €	5.477,55 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
Stand der Informationen (Lauer-Taxe): 15. Juni 2026 AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online (Stand 15. Juni 2026) entnommen. In Tabelle 3-13 ist der Apothekenverkaufspreis (AVP) dargestellt. Die für die GKV relevanten Kosten ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom angegebenen AVP. Folgende Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmens (pU) finden – soweit zutreffend – in der Kalkulation Berücksichtigung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte auf den Abgabepreis des pU ohne Umsatzsteuer)

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-11 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-12 zusammengefasst. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Tabletten oder Durchstechflaschen) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab				
Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab				
<i>1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto®)	VENCLYXTO 10 mg Filmtabletten 14 St 10 mg PZN: 12448757 AVP: 86,99 €	85,22 €	1	85,22 €
	VENCLYXTO 50 mg Filmtabletten 7 St 50 mg PZN: 12448786 AVP: 200,49 €	198,72 €	1	198,72 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 7 St 100 mg PZN: 12448792 AVP: 389,67 €	387,90 €	1	387,90 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 14 St 100 mg PZN: 12448800 AVP: 768,00 €	766,23 €	1	766,23 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	10,04	59.456,99 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax:</i>				60.895,06 €
Acalabrutinib (Calquence®)	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	12,17	75.182,09 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 €	8	19.995,76 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax + Acalabrutinib und Obinutuzumab:</i>				156.072,91 €
<i>Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto [®])	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	0,96	5.712,95 €
Acalabrutinib (Calquence [®])	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	1 ^{b)}	6.179,35 €
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	entfällt			
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax + Acalabrutinib und Obinutuzumab:</i>				11.892,30 €
Venetoclax + Acalabrutinib				
<i>1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto [®])	VENCLYXTO 10 mg Filmtabletten 14 St 10 mg PZN: 12448757 AVP: 86,99 €	85,22 €	1	85,22 €
	VENCLYXTO 50 mg Filmtabletten 7 St 50 mg PZN: 12448786 AVP: 200,49 €	198,72 €	1	198,72 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 7 St 100 mg PZN: 12448792 AVP: 389,67 €	387,90 €	1	387,90 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 14 St 100 mg PZN: 12448800 AVP: 768,00 €	766,23 €	1	766,23 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	10,04	59.456,99 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax:</i>				60.895,06 €
Acalabrutinib (Calquence®)	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	12,17	75.182,09 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax + Acalabrutinib:</i>				136.077,15 €
<i>Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto®)	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	0,96	5.712,95 €
Acalabrutinib (Calquence®)	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	1 ^b	6.179,35 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax + Acalabrutinib:</i>				11.892,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib ± Obinutuzumab				
Ibrutinib + Obinutuzumab				
<i>1. Jahr</i>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	IMBRUVICA 420 mg Filmtabletten 28 St 420 mg PZN: 14332898 AVP: 5.767,13 €	5.765,36 €	13,04	75.155,59 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 €	8	19.995,76 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:</i>				95.151,35 €
<i>Folgejahre</i>				
Ibrutinib (Imbruvica®)	IMBRUVICA 420 mg Filmtabletten 28 St 420 mg PZN: 14332898 AVP: 5.767,13 €	5.765,36 €	13,04	75.155,59 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	entfällt			
<i>Summe Arzneimittelkosten Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:</i>				75.155,59 €
Ibrutinib				
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>				
Ibrutinib (Imbruvica [®])	IMBRUVICA 420 mg Filmtabletten 28 St 420 mg PZN: 14332898 AVP: 5.767,13 €	5.765,36 €	13,04	75.155,59 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Ibrutinib:</i>				75.155,59 €
Venetoclax + Obinutuzumab				
<i>Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 1. Jahres (Zyklus 1 – 12 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto [®])	VENCLYXTO 10 mg Filmtabletten 14 St 10 mg PZN: 12448757 AVP: 86,99 €	85,22 €	1	85,22 €
	VENCLYXTO 50 mg Filmtabletten 7 St 50 mg PZN: 12448786 AVP: 200,49 €	198,72 €	1	198,72 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 7 St 100 mg PZN: 12448792 AVP: 389,67 €	387,90 €	1	387,90 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 14 St 100 mg PZN: 12448800 AVP: 768,00 €	766,23 €	1	766,23 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	11 ^b	65.169,94 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax:</i>				66.608,01 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 €	8	19.995,76 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:</i>				86.603,77 €
Venetoclax + Ibrutinib				
<i>1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto [®])	VENCLYXTO 10 mg Filmtabletten 14 St 10 mg PZN: 12448757 AVP: 86,99 €	85,22 €	1	85,22 €
	VENCLYXTO 50 mg Filmtabletten 7 St 50 mg PZN: 12448786 AVP: 200,49 €	198,72 €	1	198,72 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 7 St 100 mg PZN: 12448792 AVP: 389,67 €	387,90 €	1	387,90 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 14 St 100 mg PZN: 12448800 AVP: 768,00 €	766,23 €	1	766,23 €
	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	9,04	53.532,45 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax:</i>				54.970,52 €
Ibrutinib (Imbruvica [®])	IMBRUVICA 420 mg Filmtabletten 28 St 420 mg PZN: 14332898 AVP: 5.767,13 €	5.765,36 €	13,04	75.155,59 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax + Ibrutinib:</i>				130.126,11 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)</i>				
Venetoclax (Venclyxto [®])	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 €	1,96	11.637,49 €
Ibrutinib (Imbruvica [®])	IMBRUVICA 420 mg Filmtabletten 28 St 420 mg PZN: 14332898 AVP: 5.767,13 €	5.765,36 €	1,96	11.324,81 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Venetoclax + Ibrutinib:</i>				22.962,30 €
Acalabrutinib ± Obinutuzumab				
Acalabrutinib + Obinutuzumab				
<i>1. Jahr</i>				
Acalabrutinib (Calquence [®])	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	12,17	75.182,09 €
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 €	8	19.995,76 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:</i>				95.177,85 €
<i>Folgejahre</i>				
Acalabrutinib (Calquence [®])	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	12,17	75.182,09 €
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	entfällt			
<i>Summe Arzneimittelkosten Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				75.182,09 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Acalabrutinib				
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>				
Acalabrutinib (Calquence®)	CALQUENCE 100 mg Filmtabletten 60 St 100 mg PZN: 18063573 AVP: 6.181,12 €	6.179,35 €	12,17	75.182,09 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Acalabrutinib:</i>				75.182,09 €
Zanubrutinib				
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	BRUKINSA 160 mg Filmtabletten 60 St 160 mg PZN: 19874285 AVP: 5.479,32 €	5.477,55 €	12,17	66.643,53 €
<i>Summe Arzneimittelkosten Zanubrutinib:</i>				66.643,53 €
AVP: Apothekenverkaufspreis; Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab a: Die Berechnung erfolgt, sofern nicht anders angegeben, mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. b: Zwecks Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs wird die letzte angebrochene Packung aufgerundet und vollständig berücksichtigt.				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und

der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Acalabrutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	1x pro Gabe	9
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen	2
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe ^a	9	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib ± Obinutuzumab				
Ibrutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	1x pro Gabe	9
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	9
Venetoclax + Obinutuzumab				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	1x pro Gabe	9
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	9
Venetoclax + Ibrutinib				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Ibrutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Acalabrutinib ± Obinutuzumab				
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	1x pro Gabe	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	1x pro Gabe der ersten 2 Infusionen ^a	2
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	9
Zanubrutinib				
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.		
Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, i.v.: intravenös, p.o.: peroral, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab a: Die erste Dosis von Obinutuzumab (1.000 mg) wird bei Bedarf auf den 1. und 2. Tag des 1. Zyklus aufgeteilt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden ausschließlich jene Kosten einbezogen, die unmittelbar durch die Anwendung des Arzneimittels entstehen. Wenn laut Fachinformation bei dem zu bewertenden Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie regelmäßig unterschiedliche Anforderungen an ärztliche Behandlungen oder zusätzliche verordnungsfähige Leistungen bestehen, sind die dadurch entstehenden Aufwendungen als Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige Leistungen der GKV zu berücksichtigen.

Gemäß der Fachinformationen ist vor Einleitung der Therapie mit Ibrutinib, Acalabrutinib, Obinutuzumab oder Zanubrutinib das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion zu testen [2-5]. Da zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein regelhafter Unterschied im Hinblick auf die HBV-Testung besteht, wird auf die Darstellung der damit einhergehenden Kosten verzichtet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Beim zu bewertenden Arzneimittel handelt es sich um Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Gemäß Fachinformation sind im Rahmen der Anwendung von Venetoclax keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen notwendig [1]. Vor der Anwendung von Venetoclax muss die Tumorlast der Patienten mittels einer radiologischen Untersuchung (z. B. Computertomographie, CT) überprüft werden. Es handelt sich hierbei um eine Routineuntersuchung im Anwendungsgebiet vor Therapiebeginn mit Venetoclax als zu bewertendes Arzneimittel sowie als Teil der zVT, weshalb auf die Darstellung der damit einhergehenden Kosten, welche sich in der Summe heraus nivellieren, verzichtet wird.

Die Behandlung mit Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL erfordert keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen [4].

Die Behandlung mit Obinutuzumab bedarf einer Prämedikation mit einem intravenösen Corticosteroid und einem Antihistaminikum jeweils 1x pro Gabe der ersten beiden Infusionen. Die ersten beiden Infusionen erfolgen jeweils an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus, bestehen aus jeweils 100 mg und 900 mg und bilden zusammen die erste volle Dosis von Obinutuzumab. Die Gabe eines Analgetikums hat gemäß Fachinformation vor jeder Infusion mit Obinutuzumab zu erfolgen [3].

Die Behandlung mit Obinutuzumab bedarf einer Prämedikation mit einem intravenösen Corticosteroid und einem Antihistaminikum jeweils 1x pro Gabe der ersten beiden Infusionen. Die ersten beiden Infusionen erfolgen an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus, bestehen aus jeweils 100 mg und 900 mg und bilden zusammen die erste volle Dosis von Obinutuzumab. Die Gabe eines Analgetikums hat gemäß Fachinformation vor jeder Infusion mit Obinutuzumab zu erfolgen [3].

Für Obinutuzumab fallen sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß dem Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V betreffend Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen bei jeder Gabe an [3, 6, 7].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Venetoclax

Gemäß Fachinformation sind im Rahmen der Anwendung von Venetoclax keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen notwendig [1].

Ibrutinib

Die Behandlung mit Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL erfordert keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen [2].

Obinutuzumab

Die Behandlung mit Obinutuzumab bedarf einer Prämedikation mit einem intravenösen Corticosteroid und einem Antihistaminikum jeweils 1x pro Gabe der ersten beiden Infusionen. Die ersten beiden Infusionen erfolgen jeweils an Tag 1 und 2 des 1. Zyklus, bestehen aus jeweils 100 mg und 900 mg und bilden zusammen die erste volle Dosis von Obinutuzumab. Die Gabe eines Analgetikums hat gemäß Fachinformation vor jeder Infusion mit Obinutuzumab zu erfolgen [3].

Für Obinutuzumab fallen sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß dem Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V betreffend Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen bei jeder Gabe an [3, 6, 7].

Acalabrutinib

Die Behandlung mit Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL erfordert keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen [4].

Zanubrutinib

Die Behandlung mit Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL erfordert oder sonstigen GKV-Leistungen [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Venetoclax	
-	-
Acalabrutinib	
-	-
Obinutuzumab	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.) DEXAMETHASON acis 4 mg Injektionslsg.Ampullen 10 St 4 mg PZN: 2592074 FB: 16,92 €	7,33 €
Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.) VIVIMED N gegen Fieber und Kopfschmerzen Tabletten 20 St 500 mg PZN: 410353 FB: 3,47 €	0,28 €
Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.) HALBMOND Tabletten 10 St 50 mg PZN: 444808 FB: 2,64 €	0,21 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Ibrutinib	
-	-
Zanubrutinib	
-	-
FB: Festbetrag, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.v.: intravenös, p.o.: peroral, PZN: Pharmazentralnummer, St: Stück	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 ausgewiesenen Kosten pro zusätzlich erforderlicher GKV-Leistung basieren auf den entsprechenden Angaben der Lauer-Taxe mit dem Preis- und Packungsstand vom 15. Juni 2026.

Laut Hilfstaxe sind Zuschläge von 100,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechnungsfähig [6, 7].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen oder sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab			
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)			
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Acala Brutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	14,66 €
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	2,81 €
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	2,15 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	900,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen oder sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)			
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Acalabrutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ibrutinib ± Obinutuzumab			
1. Jahr			
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	14,66 €
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	2,81 €
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	2,15 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	900,00 €
Folgejahre			
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen oder sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Venetoclax + Obinutuzumab			
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 1. Jahres (Zyklus 1 – 12 à 28 Tage)			
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	14,66 €
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	2,81 €
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	2,15 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	900,00 €
Venetoclax + Ibrutinib			
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)			
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Ibrutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)			
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Ibrutinib		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen oder sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Acalabrutinib ± Obinutuzumab			
1. Jahr			
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason 20 mg i.v.)	14,66 €
		Prämedikation mit Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol 1000 mg p.o.)	2,81 €
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg p.o.)	2,15 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	900,00 €
Folgejahre			
Acalabrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Obinutuzumab		Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
Zanubrutinib			
1. Jahr und Folgejahre			
Zanubrutinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Keine zusätzlichen oder sonstigen GKV-Leistungen	-
Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, , i.v.: intravenös, p.o.: peroral, St: Stück, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab					
Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab					
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	60.895,06 €	keine	keine	60.895,06 €
Acalabrutinib (Calquence®)		75.182,09 €	keine	keine	75.182,09 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76 €	19,62 €	900,00 €	20.915,38 €
Summe:					156.992,53 €
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	5.712,95 €	keine	keine	5.712,95 €
Acalabrutinib (Calquence®)		6.179,35 €	keine	keine	6.179,35 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		keine			
Summe:					11.892,30 €
Venetoclax + Acalabrutinib					
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	60.895,06 €	keine	keine	60.895,06 €
Acalabrutinib (Calquence®)		75.182,09 €	keine	keine	75.182,09 €
Summe: 136.077,15 €					
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	5.712,95 €	keine	keine	5.712,95 €
Acalabrutinib (Calquence®)		6.179,35 €	keine	keine	6.179,35 €
Summe: 11.892,30 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib ± Obinutuzumab					
Ibrutinib + Obinutuzumab					
1. Jahr					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.155,59 €	keine	keine	75.155,59 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76 €	19,62 €	900,00 €	20.915,38 €
Summe: 96.070,97 €					
Folgejahre					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.155,59 €	keine	keine	75.155,59 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		keine			
Summe: 75.155,59 €					
Ibrutinib					
1. Jahr und Folgejahre					
Ibrutinib (Imbruvica®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.155,59 €	keine	keine	75.155,59 €
Summe: 75.155,59 €					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Venetoclax + Obinutuzumab					
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 1. Jahres (Zyklus 1 – 12 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	66.608,01 €	keine	keine	66.608,01 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76 €	19,62 €	900,00 €	20.915,38 €
Summe:					87.523,39 €
Venetoclax + Ibrutinib					
1. Jahr (Zyklus 1 – 13 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	54.970,52 €	keine	keine	54.970,52 €
Ibrutinib (Imbruvica®)		75.155,59 €	keine	keine	75.155,59 €
Summe:					130.126,11 €
Zeitlich begrenzte Therapie innerhalb des 2. Jahres (Zyklus 14 – 15 à 28 Tage)					
Venetoclax (Venclyxto®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	11.637,49 €	keine	keine	11.637,49 €
Ibrutinib (Imbruvica®)		11.324,81 €	keine	keine	11.324,81 €
Summe:					22.962,30 €
Acalabrutinib ± Obinutuzumab					
Acalabrutinib + Obinutuzumab					
1. Jahr					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.182,09 €	keine	keine	75.182,09 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		19.995,76 €	19,62 €	900,00 €	20.915,38 €
Summe:					96.097,47 €
Folgejahre					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.182,09 €	keine	keine	75.182,09 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		keine			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Summe:					75.182,09 €
Acalabrutinib					
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>					
Acalabrutinib (Calquence®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	75.182,09 €	keine	keine	75.182,09 €
Summe:					75.182,09 €
Zanubrutinib					
<i>1. Jahr und Folgejahre</i>					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	66.643,53 €	keine	keine	66.643,53 €
Summe:					66.643,53 €
Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Acalabrutinib: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien kommen für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL verschiedene Therapieoptionen in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie dem Alter, dem Allgemeinzustand oder dem Wunsch des Patienten infrage. Zu diesen Therapieoptionen zählt Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab wie auch die anderen in Abschnitt 3.1.1 genannten Optionen der zVT [8, 9]. Eine umfassende quantitative

Einschätzung der Versorgungsanteile nach der Zulassung von Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Gemäß der Fachinformation ist Venetoclax bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert [1]. Diese Kontraindikation beeinflusst die Versorgungsanteile nicht wesentlich. Venetoclax wird in der Regel ambulant angewendet. Zu Beginn der Therapie kann aber auch eine stationäre Anwendung, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem TLS-Risiko, sinnvoll sein. Bei der Anwendung von Venetoclax + Acalabrutinib wird das Risiko eines TLS deutlich reduziert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der überwiegende Teil der Patienten keine stationäre Aufnahme während der Aufdosierungsphase mit Venetoclax benötigt und die Behandlung ambulant erfolgt [10]. Auch aufgrund des in den meisten Fällen indolenten Verlaufes und der – im Falle der Zweifachkombination – oralen Applikationsform kann davon ausgegangen werden, dass die Versorgung mit Venetoclax hauptsächlich ambulant erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine belastbare Aussage zum Einfluss der Versorgungsanteile von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab auf die Jahrestherapiekosten kann nicht getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Berechnung der Kosten der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab wurde die Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®) und Acalabrutinib (Calquence®) herangezogen [1, 4]. Für die weiteren aufgeführten Arzneimittel, welche in Kombination mit Venetoclax oder im Rahmen der zVT angewendet werden, wurden die jeweiligen Fachinformationen herangezogen. Aktuelle Preisinformationen wurden der Lauer-Steuer (Stand 15.06.2026) sowie der Hilfstaxe entnommen [6]. Weitere Angaben zur Berechnung der Kosten sind der Anlage zu „Modul 3B Kostenmodell“ zu entnehmen [11].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

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. 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>.
3. 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>.
4. AstraZeneca AB (2020): Calquence® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. BeOne Medicines Ireland Ltd. (2021): Brukinsa® 80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-SV) (2026): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2026-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_40.EV.pdf.
7. Gemeinsame Schiedsstelle (2022): Festsetzung der Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern in Anlage 3 Teil 2 und parenteraler Calcium- und Natriumfolinatlösungen in Anlage 3 Teil 6 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) sowie auf Festsetzung angepasster Wirkstoffe - 2 AP44-22 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Schiedsspruch_vom_14.10.2022_zur_Festsetzung_von_Herstellungszuschlaegen_in_Anlage_3_zur_Hilfstaxe.pdf.
8. 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>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2024): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-chronisch-lymphatische-Leukaemie-CLL_2025-01.pdf.
 10. Seymour J, Aw A, Ribrag V, Cartron G, Kater A, Eom K-S, et al. (2025): Safety Analysis of Fixed-Duration Acalabrutinib-Venetoclax Combinations vs Chemoimmunotherapy: A Post Hoc Analysis From the Phase 3 AMPLIFY Trial [Zugriff: 14.04.2026]. URL: <https://www.iwcll.org/wp-content/uploads/2025/11/1424-1.pdf>.
 11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2026): Herleitung der Kosten einer Venetoclax-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Anlage zu Modul 3B.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation zu Venclyxto entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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 diesem Abschnitt 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

Aufdosierungsschema

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 entsprechend den Angaben in Tabelle 3-19 erhöht werden.

Tabelle 3-19: Aufdosierungsschema bei Patienten mit CLL

Woche	Tagesdosis von Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

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 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 (siehe Tabelle 3-19) 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 + Acalabrutinib + 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

Bei mit Venetoclax behandelten Patienten kann es zu einem TLS kommen. Spezifische Einzelheiten zur Behandlung je nach Krankheitsindikation sind dem entsprechenden Abschnitt der Fachinformation zu entnehmen.

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.

Tabelle 3-20 unten beschreibt die empfohlene TLS-Prophylaxe und Überwachung während der Behandlung mit Venetoclax auf Grundlage der Bestimmung der Tumorlast aus klinischen

Studiendaten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Darüber hinaus sollten alle Begleiterkrankungen des Patienten für eine risikobezogene Prophylaxe und Überwachung, entweder ambulant oder im Krankenhaus, in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-20: Empfohlene TLS-Prophylaxe auf Grundlage der Tumorlast bei Patienten mit CLL

Tumorlast		Prophylaxe		Überwachung laborchemischer Blutwerte ^{c,d}
		Flüssigkeitszufuhr ^a	Harnsäuresenkende Arzneimittel ^b	Ort und Häufigkeit der Beurteilungen
Niedrig	Alle LK < 5 cm UND ALC < 25 x 10 ⁹ /l	Oral (1,5 – 2 l)	Allopurinol	Ambulant Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Vor Dosisgabe sowie 6 – 8 und 24 Stunden danach Bei nachfolgenden Dosiserhöhungen: Vor Dosisgabe
Mittel	Irgendein LK 5 cm bis < 10 cm ODER ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Oral (1,5 – 2 l) und ggf. zusätzlich i.v.	Allopurinol	Ambulant Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Vor Dosisgabe sowie 6 – 8 und 24 Stunden danach Bei nachfolgenden Dosiserhöhungen: Vor Dosisgabe Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Bei Patienten mit CrCl < 80 ml/min sollte eine Hospitalisierung in Betracht gezogen werden; Überwachung im Krankenhaus siehe unten.
Hoch	Irgendein LK ≥ 10 cm ODER ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /l UND irgendein LK ≥ 5 cm	Oral (1,5–2 l) und i.v. (150–200 ml/h nach Verträglichkeit)	Allopurinol; bei erhöhten Harnsäurewerten zu Baseline Rasburicase in Betracht ziehen	Im Krankenhaus Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Vor Dosisgabe sowie 4, 8, 12 und 24 Stunden danach Ambulant Bei nachfolgenden Dosiserhöhungen: Vor Dosisgabe sowie 6–8 und 24 Stunden danach
ALC = absolute Lymphozytenzahl, (Absolute Lymphocyte Count), CrCl = Creatinine Clearance, i.v.: intravenös, LK = Lymphknoten, TLS: Tumorlyse-Syndrom a: Die Patienten sind anzuweisen, an den 2 Tagen vor und während der Aufdosierungsphase – insbesondere am Tag der ersten Dosisgabe und bei jeder nachfolgenden Dosiserhöhung sowie jeweils einen Tag zuvor – täglich				

Tumorlast	Prophylaxe	Überwachung laborchemischer Blutwerte^{c,d}
Wasser zu trinken. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, die eine orale Flüssigkeitsaufnahme nicht tolerieren. b: Beginn der Anwendung von Allopurinol bzw. Xanthinoxidaseinhibitoren 2 – 3 Tage vor Therapiebeginn von Venetoclax. c: Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) in Echtzeit. d: Bei Patienten mit fortdauerndem TLS-Risiko sind bei nachfolgenden Dosiserhöhungen die laborchemischen Blutwerte 6 – 8 Stunden und 24 Stunden nach Dosisingabe zu überwachen.		

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. Die empfohlenen Dosisanpassungen bei Toxizitäten im Zusammenhang mit Venetoclax sind Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 zu entnehmen.

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

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen von Venetoclax bei Toxizitäten^a bei CLL

Ereignis	Auftreten	Maßnahme
Tumor-Lyse-Syndrom		
Veränderte Werte bei laborchemischen Blutuntersuchungen oder Symptome, die auf ein TLS hindeuten	Jegliches Auftreten	Mit der Dosis des nächsten Tags warten. Bilden sich die Symptome innerhalb von 24 - 48 Stunden nach der letzten Dosis zurück, Behandlung mit derselben Dosierung wieder aufnehmen.
		Bei jeder Veränderung der laborchemischen Blutwerte, bei denen die Normalisierung länger als 48 Stunden dauert, Behandlung mit einer geringeren Dosierung wieder aufnehmen (siehe Tabelle 3-22).
		Bei allen klinischen TLS-Fällen ^b die Behandlung nach Normalisierung mit einer geringeren Dosierung wieder aufnehmen (siehe Tabelle 3-22).
Nicht hämatologische Toxizitäten		
Nicht hämatologische Toxizitäten vom Grad 3 oder 4	Erstmaliges Auftreten	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert gesenkt wurde, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	Zweites Auftreten und nachfolgende Fälle	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax nach Normalisierung sind die Empfehlungen zur Dosis senkung in Tabelle 3-22 zu befolgen. Nach Ermessen des Arztes kann auch eine stärkere Dosis senkung erfolgen.
Hämatologische Toxizitäten		

Ereignis	Auftreten	Maßnahme
Neutropenie vom Grad 3 mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 (mit Ausnahme von Lymphopenie)	Erstmaliges Auftreten	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Um das Infektionsrisiko in Zusammenhang mit Neutropenie zu senken, kann ein Granulozytenkolonie stimulierender Faktor (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) zusammen mit Venetoclax verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert gesenkt wurde, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden.
	Zweites Auftreten und nachfolgende Fälle	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Die Anwendung eines G-CSF in Betracht ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax nach Normalisierung sind die Empfehlungen zur Dosissenkung in Tabelle 3-22 zu befolgen. Nach Ermessen des Arztes kann auch eine stärkere Dosissenkung erfolgen.
TLS: Tumorlyse-Syndrom Bei Patienten, bei denen eine Dosissenkung auf unter 100 mg über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen erforderlich ist, ist ein Abbruch der Behandlung mit Venetoclax in Betracht zu ziehen. a: Nebenwirkungen wurden anhand von NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. b: Ein klinisches TLS wurde definiert als Labor-TLS mit klinischen Folgen wie akutem Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen oder Krampfanfällen und/oder plötzlichem Tod (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).		

Tabelle 3-22: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten bei Patienten mit CLL

Dosis bei Behandlungsunterbrechung (mg)	Dosis bei Behandlungswiederaufnahme (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
a: Die angepasste Dosis sollte 1 Woche beibehalten werden, bevor sie erhöht wird.	

Bei Patienten, bei denen die Behandlung während der ersten 5 Wochen der Aufdosierungsphase länger als 1 Woche bzw. nach Abschluss der Aufdosierungsphase länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, sollte das TLS-Risiko erneut beurteilt werden, um zu bestimmen, ob ein erneuter Behandlungsbeginn mit einer reduzierten Dosis notwendig ist (z. B. alle oder einige Aufdosierungsschritte; siehe Tabelle 3-22).

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken oder mittelstarken Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition (d. h. maximale Wirkstoffkonzentration ($C_{\max}$) und die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC)) und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase und für andere Toxizitäten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation) erhöhen.

Bei CLL-Patienten ist die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Muss ein CYP3A-Inhibitor angewendet werden, sind bei allen Patienten die in Tabelle 3-23 aufgeführten Empfehlungen zur Handhabung von Arzneimittelwechselwirkungen zu befolgen. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden, und es kann sein, dass die Dosis weiter angepasst werden muss. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-23: Management möglicher Venetoclax-Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren

Inhibitor	Phase	CLL
Starker CYP3A-Inhibitor	Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase	kontra indiziert
	Stabile Tagesdosis (nach der Aufdosierungsphase)	Reduzierung der Venetoclax-Dosis auf ≤ 100 mg (oder um mindestens 75 %, wenn sie bereits aus anderen Gründen angepasst wurde)
Mittelstarker CYP3A-Inhibitor^a	Alle	Reduktion der Venetoclax-Dosis um mindestens 50 %
a: Vermeiden Sie bei Patienten mit CLL während des Behandlungsbeginns und der Aufdosierungsphase die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren. Erwägen Sie alternative medikamentöse Behandlungen oder reduzieren Sie die Venetoclax-Dosis wie in dieser Tabelle beschrieben.		

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*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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 (siehe „*Vorbeugung eines Tumor-Lyse-Syndroms*“ oben). 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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Die aktuell verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, aber es kann keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.

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)

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Bei CLL-Patienten: gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Bei allen Patienten: gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

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

Tumor-Lyse-Syndrom

Bei Patienten trat unter der Behandlung mit Venetoclax ein Tumor-Lyse-Syndrom, einschließlich Todesfällen und dialysepflichtigem Nierenversagen, auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines TLS. 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. Nach Markteinführung wurde nach einer Einmalgabe von 20 mg Venetoclax TLS, einschließlich Todesfällen, berichtet. Die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschriebenen Informationen, einschließlich Risikobewertung, prophylaktische Maßnahmen, Aufdosierungs- und Dosisanpassungsplan, Überwachung der Laborparameter und Arzneimittelwechselwirkungen, sollten befolgt werden, um einem TLS vorzubeugen und das TLS-Risiko zu reduzieren.

Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert bei einer CLL auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen (insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion), Tumorlast und Splenomegalie.

Alle Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. Die Behandlung sollte bei Bedarf unterbrochen werden; bei Wiederaufnahme der Behandlung mit

Venetoclax sind die Empfehlungen zur Dosisanpassung zu befolgen (siehe Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22). Die Anweisungen zur „*Vorbeugung eines Tumor-Lyse-Syndroms*“ sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax 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).

Neutropenie und Infektionen

Bei Patienten mit CLL, die in Kombinationsstudien mit Venetoclax und in Monotherapiestudien mit Venetoclax behandelt wurden, wurden Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -reduzierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich. Beim Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen, Dosisunterbrechung oder -reduzierung und ggf. Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Impfung

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Venetoclax wurden nicht untersucht. Während und nach der Behandlung sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bis eine Erholung der B-Zellen eingetreten ist.

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).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
(Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Venetoclax wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert.

Substanzen, die zu einer Veränderung der Plasmakonzentrationen von Venetoclax führen können***CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen führte bei 11 Patienten zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Venetoclax auf das 2,3-Fache und der AUC auf das 6,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von einmal täglich 50 mg Ritonavir, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, über einen Zeitraum von 14 Tagen führte bei 6 gesunden Probanden zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Venetoclax auf das 2,4-Fache und der AUC auf das 7,9-Fache. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit 400 mg Venetoclax führte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, mit 50 mg bzw. 100 mg Venetoclax über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 12 Patienten zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Venetoclax auf das 1,6-Fache bzw. 1,9-Fache und der AUC auf das 1,9-Fache bzw. 2,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren führt voraussichtlich zu einem durchschnittlichen Anstieg der Venetoclax-AUC um das 5,8- bis 7,8-Fache.

Wenn bei Patienten die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Ritonavir) oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) erforderlich ist, ist Venetoclax gemäß Tabelle 7 zu dosieren. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden, und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden, da sie CYP3A-Inhibitoren enthalten.

P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Venetoclax ist ein Substrat für P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung einer Einmaldosis von 600 mg Rifampicin, eines P-gp-Inhibitors, bei 11 gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Venetoclax um 106 % und der AUC um 78 %. Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax in Kombination mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollte bei Therapiebeginn und während der Aufdosierungsphase vermieden werden. Sollte ein P-gp- und

BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ibrutinib

In Studien mit Ibrutinib (420 mg) in Kombination mit Venetoclax (400 mg) wurde bei CLL-Patienten eine erhöhte Venetoclax-Exposition (etwa 1,8-fach auf Basis der AUC) im Vergleich zur Monotherapie mit Venetoclax beobachtet.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, einmal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen bei 10 gesunden Probanden führte zu einer Senkung der $C_{\max}$ von Venetoclax um 42 % und der AUC um 71 %. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen mit einer geringeren CYP3A-Induktion in Betracht gezogen werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Azithromycin

In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit 12 gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Anwendung von 500 mg Azithromycin am ersten Tag, gefolgt von 250 mg Azithromycin einmal täglich über 4 Tage, die $C_{\max}$ von Venetoclax um 25 % und die AUC um 35 %. Während kurzzeitiger gemeinsamer Anwendung von Azithromycin mit Venetoclax ist keine Dosisanpassung notwendig.

Magensäurereduzierende Substanzen

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass magensäurereduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H_2 -Rezeptor-Antagonisten, Antazida) die Bioverfügbarkeit von Venetoclax nicht beeinflussen.

Gallensäure-Komplexbildner

Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern mit Venetoclax wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann. Wenn ein Gallensäure-Komplexbildner gleichzeitig mit Venetoclax angewendet werden muss, sollte die Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des Gallensäure-Komplexbildners beachtet werden, um das Risiko für eine Wechselwirkung zu reduzieren. Venetoclax sollte mindestens 4 – 6 Stunden nach dem Komplexbildner angewendet werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentration durch Venetoclax verändert werden kann

Warfarin

In einer mit drei gesunden Probanden durchgeführten Studie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen führte die Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Venetoclax

zusammen mit 5 mg Warfarin zu einem Anstieg der $C_{\max}$ und der AUC von R-Warfarin und S-Warfarin um 18 % bis 28 %. Da Venetoclax nicht bis zum Steady State gegeben wurde, wird empfohlen, das internationale normalisierte Verhältnis (International Normalized Ratio, INR) bei Patienten, die Warfarin erhalten, engmaschig zu überwachen.

Substrate von P-gp, BCRP und OATP1B1

Venetoclax ist *in vitro* ein P-gp-, BCRP- und Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1)-Inhibitor. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie führte die Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Venetoclax mit 0,5 mg Digoxin, einem P-gp-Substrat, zu einem Anstieg der Digoxin- $C_{\max}$ um 35 % und der Digoxin-AUC um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venetoclax sollte vermieden werden.

Wenn ein P-gp- oder BCRP-Substrat mit geringer therapeutischer Breite erforderlich ist, sollte es vorsichtig angewendet werden. Bei einem oral anzuwendenden P-gp- oder BCRP-Substrat, das gegenüber einer Hemmung im Gastrointestinaltrakt empfindlich ist (z. B. Dabigatranetexilat), sollte die Anwendung zeitlich so lang wie möglich getrennt von der Anwendung von Venetoclax erfolgen, um eine mögliche Wechselwirkung zu minimieren.

Wenn ein Statin (OATP-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen sollten während der Anwendung von Venclxyto und mindestens bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von Venetoclax und bis zu 30 Tage nach der Behandlung hoch zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Venetoclax die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringert. Aus diesem Grund sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode einsetzen.

Schwangerschaft

Auf Basis von Untersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) kann Venetoclax bei Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fötus führen.

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Daten über die Anwendung von Venetoclax bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Venetoclax oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Venclyxto unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Venetoclax auf die Fertilität beim Menschen vor. Auf Basis der testikulären Toxizität bei Hunden, bei klinisch relevanter Exposition, kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Venetoclax beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vor Therapiebeginn kann bei einigen männlichen Patienten eine Beratung zur Spermakonservierung in Erwägung gezogen werden.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab wurde in AMPLIFY beurteilt, einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 575 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Bei den 291 Patienten, die Venetoclax + Acalabrutinib erhielten, waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) aller Schweregrade Infektionen, Neutropenie, Kopfschmerzen, blaue Flecken, Durchfall sowie Muskel- und Knochenschmerzen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung vom Grad ≥ 3 ($\geq 5\%$) war Neutropenie. Bei den 284 Patienten, die Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab erhielten, waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) aller Schweregrade Infektionen, Neutropenie, Kopfschmerzen, Blutergüsse, Durchfall, Übelkeit sowie Muskel- und Knochenschmerzen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 ($\geq 5\%$) waren Neutropenie und Thrombozytopenie.

AMPLIFY

Bei Anwendung von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab ist vor Beginn der Behandlung die Fachinformation zu Acalabrutinib für eine Beschreibung der Nebenwirkungen zu konsultieren.

Behandlungsabbruch und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bei Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab

Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten in der Studie AMPLIFY bei 8 % der Patienten auf, die mit Venetoclax + Acalabrutinib behandelt wurden, und bei 20 % der Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab behandelt wurden.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wurde in der AMPLIFY-Studie bei 14 % der Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib behandelt wurden, und bei 21 % der Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab behandelt wurden, vorgenommen.

Eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in der Studie AMPLIFY bei 50 % der Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib behandelt wurden, und bei 65 % der Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab behandelt

wurden. Die häufigste Nebenwirkung, die in der AMPLIFY-Studie zu einer Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax führte, war Neutropenie (33 % und 26 % mit bzw. ohne Obinutuzumab).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumor-Lyse-Syndrom

Das TLS wurde als ein bedeutendes Risiko bei Beginn der Behandlung mit Venetoclax identifiziert.

In den frühen Dosisfindungsstudien der Phase I, die eine kürzere (2- bis 3-wöchige) Titrationsphase und eine höhere Anfangsdosis hatten, lag die Inzidenz des TLS bei 13 % (10/77, 5 laborwertbezogene TLS, 5 klinische TLS). Darunter waren 2 Todesfälle und 3 Fälle von akutem Nierenversagen, von denen einer eine Dialyse erforderte.

Nach Umstellung des Dosierungsschemas und Anpassung der Prophylaxe- und Überwachungsmaßnahmen konnte das TLS-Risiko gesenkt werden. In klinischen Studien zu Venetoclax wurden Patienten mit einem messbaren Lymphknoten ≥ 10 cm oder solche mit sowohl $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ und messbarem Lymphknoten ≥ 5 cm stationär aufgenommen, um eine intensivere Flüssigkeitszufuhr und Überwachung am Tag der ersten Dosis von 20 mg bzw. 50 mg während der Aufdosierungsphase sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei 168 Patienten mit CLL mit einer Anfangsdosis von 20 mg pro Tag und einer Steigerung der Dosis über einen Zeitraum von 5 Wochen auf eine Tagesdosis von 400 mg betrug die TLS-Rate 2 % (Studien M13-982 und M14-032). Bei allen Ereignissen handelte es sich um laborwertbezogene TLS (auffällige Laborwerte, die ≥ 2 der folgenden Kriterien innerhalb von 24 Stunden entsprachen: Kalium > 6 mmol/l, Harnsäure > 476 μ mol/l, Kalzium $< 1,75$ mmol/l oder Phosphat $> 1,5$ mmol/l; oder die als TLS-Ereignisse berichtet wurden), die bei Patienten mit Lymphknoten ≥ 5 cm oder $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ auftraten. Bei diesen Patienten wurde kein Fall von TLS mit klinischen Folgen wie akutes Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen oder plötzlicher Tod und/oder Krampfanfälle beobachtet. Alle Patienten wiesen eine $CrCl \geq 50$ ml/min auf.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie (AMPLIFY) betrug die Inzidenz des TLS bei Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib behandelt wurden, 0,3 % (1/291) und bei Patienten, die mit Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab behandelt wurden, 0,4 % (1/284). Die Anwendung von Obinutuzumab wurde aufgrund des TLS-Ereignisses verschoben. Bei beiden Fällen handelte es sich um laborwertbezogene TLS, die sich zurückbildeten und nicht zu einem Studienabbruch führten.

Nach Markteinführung wurde nach einer Einmalgabe von 20 mg Venetoclax TLS, einschließlich Todesfällen, berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Neutropenie und Infektionen

Bei der Behandlung mit Venclyxto wurde Neutropenie als Risiko identifiziert.

In der AMPLIFY-Studie wurde bei 37 % der Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax + Acalabrutinib eine Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl/febrile Neutropenie (alle Grade) berichtet. Bei 26 % der Patienten kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung und 0,7 % der Patienten brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund einer Neutropenie/reduzierten Neutrophilenzahl/febrilen Neutropenie ab. Eine Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl/febrile Neutropenie vom Grad ≥ 3 wurde bei 32 % der Patienten berichtet. Infektionen vom Grad ≥ 3 wurden bei 12 % und schwerwiegende Infektionen bei 12 % der Patienten berichtet. Tödlich verlaufende Infektionen traten bei 3,1 % der Patienten auf (am häufigsten wurde COVID-19 oder eine COVID-19-Pneumonie berichtet).

In der AMPLIFY-Studie wurde bei 50 % der Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax + Acalabrutinib + Obinutuzumab eine Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl/febrile Neutropenie (alle Grade) berichtet. Bei 33 % der Patienten kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung und 1 % der Patienten brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund einer Neutropenie/reduzierten Neutrophilenzahl/febrilen Neutropenie ab. Eine Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl/febrile Neutropenie vom Grad ≥ 3 wurde bei 46 % der Patienten berichtet. Infektionen vom Grad ≥ 3 wurden bei 24 % und schwerwiegende Infektionen bei 24 % der Patienten berichtet. Tödlich verlaufende Infektionen traten bei 5,6 % der Patienten auf (am häufigsten wurde COVID-19 oder eine COVID-19-Pneumonie berichtet).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Venetoclax bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den Daten einer offenen Phase-I-Studie (M13-833) mit 140 pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierenden oder refraktären malignen Erkrankungen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). In dieser Studie wurden keine neuen Risiken oder Sicherheitsbedenken identifiziert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Ein spezielles Antidot für Venetoclax existiert nicht. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten. Während der Aufdosierungsphase sollte die Therapie unterbrochen werden und die Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines TLS (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewohnte Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen und Blähungen) sowie anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Eine Dialyse führt nicht zu einer Entfernung von Venetoclax.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die angegebenen Anforderungen beziehen sich auf alle von Anwendungsgebiet umfassten Patienten [1].

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Gemäß Anhang IIB der Product Information Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), welche den European Public Assessment Reports (EPAR) betrifft, unterliegt Venclyxto® der Verschreibungspflicht [2].

Gemäß Anhang IIC der Product Information des CHMP, welche den EPAR betrifft, sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs) für das Inverkehrbringen erforderlich [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Die folgenden Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Venclyxto® wurden dem Anhang IID der Product Information des EPAR entnommen [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Market Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Anwendung von Venclyxto muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) in jedem Mitgliedstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab:

- Hämatologen über das TLS-Risiko, die strikte Einhaltung des Dosistitrationsschemas und Maßnahmen zur Risikominimierung für Venclyxto in der aktualisierten Fachinformation zu informieren.
- Hämatologen zu informieren, jedem Patienten die Patientenkarte zur Verfügung zu stellen, die eine Liste der Symptome eines TLS enthält, um Patientenaktionen zu veranlassen, einschließlich der sofortigen medizinischen Betreuung im Falle ihres Auftretens, und Patientenverhalten zur Prävention eines TLS.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Venclyxto in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe (Healthcare Professionals, HCPs) und Patienten/Betreuungspersonen, von denen erwartet wird, dass sie Venclyxto verschreiben, abgeben oder anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben/erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienteninformationspaket

Schulungsmaterial für Ärzte:

- Fachinformation
- Patientenkarte

Patientenkarte:

- Kontaktdaten des Venetoclax verschreibenden Arztes und Patienten
- Anleitung für Patienten, wie das TLS-Risiko minimiert werden kann
- Liste der TLS-Symptome, um Patienten zu veranlassen, im Falle ihres Auftretens Maßnahmen zu ergreifen, einschließlich sofortiger medizinischer Hilfe
- Anleitung, dass der Patient die Patientenkarte jederzeit tragen und diese an Ärzte, die an seiner Behandlung beteiligt sind (z. B. Notärzte usw.), weitergeben sollte.
- Informationen für die Ärzte, die den Patienten behandeln, dass die Venetoclax-Behandlung mit dem TLS-Risiko in Zusammenhang steht.

Die Packungsbeilage für Patienten:

- Packungsbeilage

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
Tumorlyse-Syndrom	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> • Dosierung und Art der Anwendung: ○ Abschnitt 4.2 der SmPC – 5-wöchige Dosistitration und Prävention von TLS (CLL), ○ Abschnitt 4.2 der SmPC – 3-tägiger Dosistitrationsplan für Azacitidin oder Decitabin zur Prävention von TLS (AML) • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, einschließlich Risikofaktoren zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem TLS-Risiko (CLL und AML). • SmPC Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen; Informationen zu kontraindizierten Arzneimitteln während der Titrationsphase aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos (CLL und AML) • SmPC Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen, einschließlich einer zusammenfassenden Beschreibung des TLS, das in der klinischen Entwicklung von Venetoclax (CLL und AML) • Abschnitt 2 der Packungsbeilage – Prävention von TLS (CLL und AML) • Abschnitt 3 der Packungsbeilage – Dosistitration von Venetoclax und präventive Maßnahmen gegen TLS (CLL und AML) • Abschnitt 4 der Packungsbeilage – Symptome von TLS (CLL und AML) <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen bei TLS:</u> • Der 5-wöchige Dosistitrationsplan für CLL-Patienten zur Minimierung des TLS-Risikos ist in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten • Ein 3-tägiger Dosistitrationsplan für Azacitidin oder Decitabin bei AML-Patienten zur Prävention von TLS ist in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten • Präventivmaßnahmen gegen TLS sind in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten (CLL und AML) • Die Beurteilung der Blutwerte vor der Dosierung sowie die Überwachung der Blutwerte nach der Dosierung bei Risikopatienten sind in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten (CLL und AML) • Die Identifizierung von Patienten mit TLS-Risiko ist in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten (CLL und AML) • Während der Einleitungstherapie und der Dosistitration sind Dosisanpassungen bei mäßigen CYP3A-Hemmern für CLL sowie bei mäßigen und starken CYP3A-Hemmern für AML in Abschnitt 4.2 der SmPC (CLL und AML) enthalten <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Verschreibungspflichtige Arzneimittel • Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
	Packungsgröße und Packungsbeilage
Embryonale/fetale Toxizität	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> - SmPC – Abschnitt 4.4, enthält Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter (CLL und AML) - SmPC – Abschnitt 4.6, enthält Informationen zu Verhütungsmethoden bei Frauen im gebärfähigen Alter und zu möglichen Schäden für den Fötus (CLL und AML) - SmPC – Abschnitt 5.3, enthält präklinische Informationen zur embryofetalen Toxizität in Tierstudien (CLL und AML) - Packungsbeilage – Abschnitt 2, Informationen zur Schwangerschaft und zur Anwendung wirksamer Verhütungsmethoden bei Frauen im gebärfähigen Alter (CLL und AML) <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen hinsichtlich der embryofetalen Toxizität empfehlen:</u> - Vermeidung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Venetoclax und Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden, wie in Abschnitt 4.6 der SmPC empfohlen (CLL und AML) <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Verschreibungspflicht des Arzneimittels - Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden - Packungsbeilage
Medikationsfehler	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> - Abschnitt 3 der SmPC – Form und Farbe der Venetoclax-Tabletten, die für jede Stärke (10 mg, 50 mg und 100 mg) unterschiedlich sind, werden angegeben (CLL) - Abschnitt 4.2 der SmPC – Der 5-wöchige Dosistitrationsplan sowie die wöchentliche Dosis werden beschrieben (CLL) - Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosistitrationsschema für 3 Tage mit Azacitidin oder Decitabin (AML) - SmPC Abschnitt 6.5 – enthält Angaben zu Art und Inhalt der Verpackung für jede Venetoclax-Dosierungsstärke (10 mg, 50 mg und 100 mg) (CLL) - Abschnitt 3 – Beschreibung der Einnahme von Venetoclax während der 5-wöchigen Titration. (CLL) - Abschnitt 3 der Packungsbeilage – Beschreibung der Einnahme von Venetoclax während der 3-tägigen Dosistitration (AML) - Abschnitt 6 der Packungsbeilage – enthält Angaben zum Aussehen der einzelnen Venclyxto-Stärken und zur Menge in jeder Packung (CLL) <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen zur Vermeidung von Medikationsfehlern:</u> Keine <u>Sonstige routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Verschreibungspflicht des Arzneimittels - Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollten durch Fachärzte erfolgen

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
	- Bei CLL wird dem Patienten in den ersten 4 Wochen der Dosistitration wöchentlich eine Packung ausgehändigt - Bei AML werden nur 100-mg-Tabletten ausgegeben, um Medikationsfehler zu minimieren - Die Beschriftung und das Verpackungslayout (Primär- und Sekundärverpackung) wurden so gestaltet, dass Medikationsfehler minimiert werden - Packungsgröße und Packungsbeilage
Richter's Transformation (CLL)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Keine <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen bei der Richter-Transformation:</u> Keine <u>Sonstige routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Verschreibungspflicht des Arzneimittels - Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden
Zweite primäre Malignität	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Keine (CLL und AML) <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen bei sekundären Primärtumoren:</u> Keine (CLL und AML) Sonstige routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Verschreibungspflicht des Arzneimittels - Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden
Toxizität bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> - Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung enthält Angaben zur Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CLL und AML) - Abschnitt 5.2 der SmPC – enthält Informationen zu Leberfunktionsstörungen sowie Ergebnisse von Pharmakokinetik-Studien (CLL und AML) - Abschnitt 2 der Packungsbeilage – Enthält Informationen zur möglichen Dosisreduktion bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CLL und AML) <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen bei Toxizität bei schwerer Leberfunktionsstörung empfehlen:</u> - Empfehlung zur Dosisreduktion um mindestens 50 % während der gesamten Behandlung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden, wie in Abschnitt 4.2 der SmPC (CLL und AML) beschrieben <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Verschreibungspflicht des Arzneimittels - Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden - Packungsbeilage

Risiko	Maßnahme zur Risikominimierung
Sicherheit bei Langzeitanwendung (>12 Monate) (CLL)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Keine <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Gewährleistung der Sicherheit bei Langzeitanwendung empfehlen:</u> Keine <u>Sonstige routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Verschreibungspflicht des Arzneimittels • Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden
Quelle: [3] AML: Akute myeloische Leukämie, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CYP3A4: Cytochrom P450 3A4, SmPC: Zusammenfassung der Produktcharakteristika, TLS: Tumorlyse-Syndrom	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.

Die Angaben der Abschnitte sind der Fachinformation sowie der bereits veröffentlichten Product Information des EPAR, der damit veröffentlichten Summary of Product Characteristics (SmPC) und dem Risk Management Plan (RMP) entnommen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2026): EPAR - Product Information. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260526169821/anx_169821_de.pdf.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2026): EPAR - Product Information Risk Management Plan (RMP).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	CT	Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung (z. B. mittels CT) erfolgen. (Fachinformation, Abschnitt 4.2, S. 2)	Ja
2	Laborchemische Blutuntersuchungen	Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax sollten Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) durchgeführt und bestehende Auffälligkeiten entsprechend behandelt werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.2, S. 2)	Nein
CT: Computertomographie Die gelisteten ärztlichen Leistungen wurden der Fachinformation von Venclyxto® entnommen [1].			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 01.06.2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Die in Tabelle 3-25 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 2. Quartal 2026 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 2. Quartal 2026. [Zugriff: 15.06.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend ^b								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b : Venetoclax wurde erstmalig vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht. CTIS: Clinical Trials Information System, LPI: Last Patient In, LPFV: Last Patient First Visit, NCT: Nationales Zentrum für Tumorerkrankung (National Center for Tumor Diseases, SAS: Statistical Analysis System								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.