DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

Hauptstadtbüro der DGHO
Bauhofstraße 17 • 10117 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

DGHO e. V. • Bauhofstraße 12, • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2026

Stellungnahme zur

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

Venetoclax

in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (AV, AVO)

(Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie)

veröffentlicht am 1. Oktober 2026

Vorgangsnummer *2026-07-01-D-1344*

IQWiG Bericht Nr. 2353

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

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren beruht auf den bereits im Jahr 2025 zur frühen Nutzenbewertung von Acalabrutinib dargestellten und bewerteten Daten. Damals wurden zwei Verfahren durchgeführt, jetzt wurde diese in einem Verfahren zusammengeführt. Venetoclax (Venclyxto®) ist zugelassen in Kombination mit Acalabrutinib +/- Obinutuzumab bei Pat. mit einer zuvor unbehandelten CLL. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Acalabrutinib bei der CLL

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

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

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

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

2. Einleitung

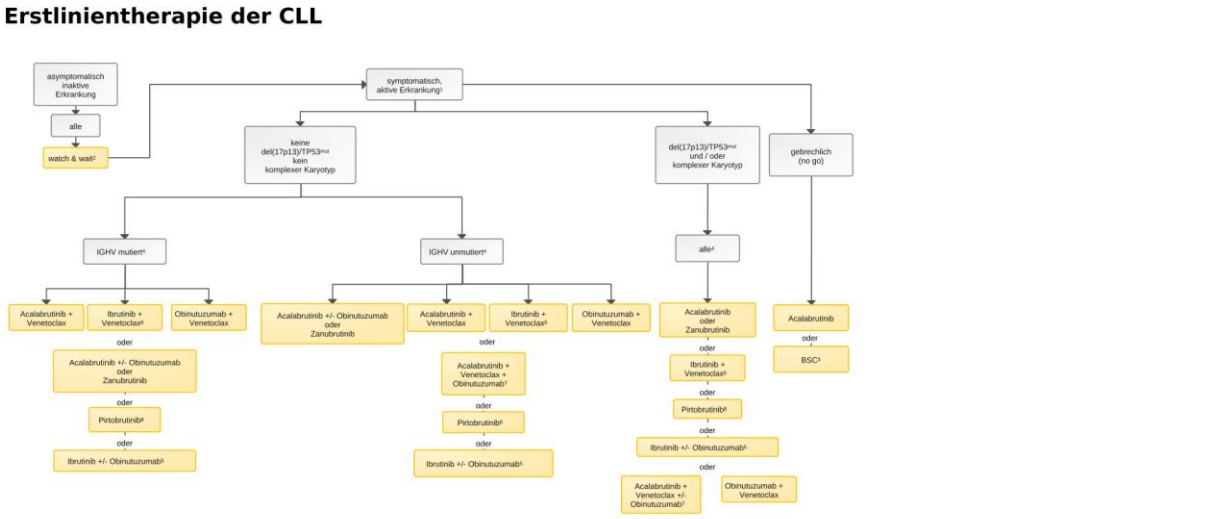
Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].

3. Stand des Wissens

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind (‚active disease' nach IWCLL Kriterien [4]).

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

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]



Legende:
palliativer Therapieansatz
[1] aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [15];
[2] watch & wait – abwartendes Verhalten;
[3] BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)
[4] Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar (siehe Kapitel 6.1.1.1, Kapitel 6.1.1.2 und Kapitel 6.1.1.3.). Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die Pat.präferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden.
[5] bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib, Zanubrutinib oder Pirtobrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar. Acalabrutinib, Zanubrutinib bzw. Pirtobrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Pat. in der Erstlinientherapie evaluiert.
[6] Bei Verwendung von I+V ist insbesondere bei älteren Pat. die kardiale Toxizität abzuwägen.
[7] Bei Verwendung von AV+Obinutuzumab sind insbesondere bei älteren Pat. Infektkomplikationen abzuwägen.
[8] Bei Verwendung des ncBTKi Pirtobrutinib ist zu beachten, dass es derzeit keine ausreichende Evidenz für Folgetherapien inkl. des nachfolgenden Einsatzes von cBTKi im Rezidiv gibt

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der CLL überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. Die Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab in der Erstlinientherapie der CLL

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

[1] N - Anzahl Patientinnen und Patienten; [2] RR – Ansprechrate, in %; [3] PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Rezidivrate in %; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Venetoclax

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA in diesem Verfahren festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Therapiestandard. Hinzugekommen ist jetzt Pirtobrutinib.

4. 2. Studien

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

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

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

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

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

Die Studie wurde während der COVID-19-Pandemie durchgeführt. Das kann die höhere Mortalität im AVO- gegenüber dem AV-Arm erklären.

Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapie fehlt im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

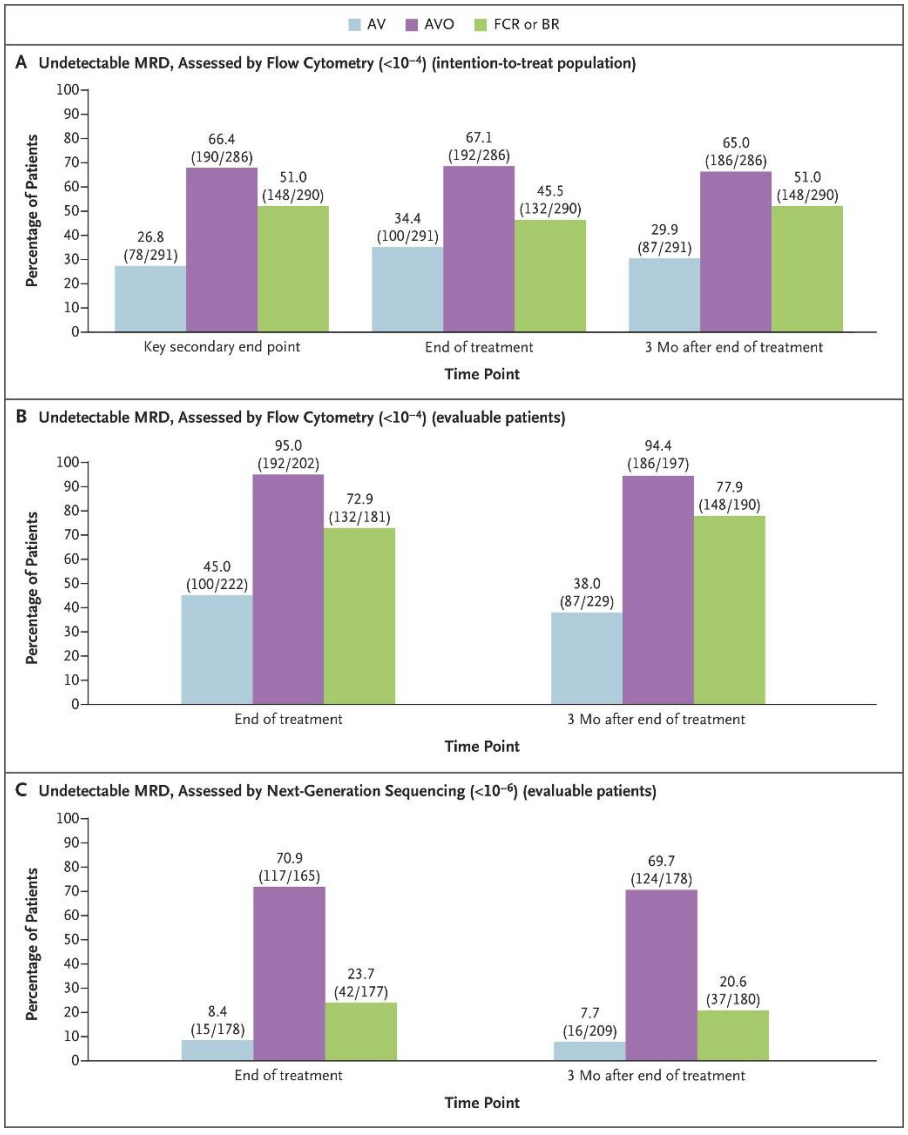
4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

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

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

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

Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [6]



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

Bei der MRD-Analyse war die Rate der MRD-negativen Pat. signifikant höher bei Pat. mit unmutiertem IGHV [5].

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

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

4. 3. 3. Nebenwirkungen

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

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

Table 2. Adverse Events and Selected Events of Clinical Interest (Safety Population).*

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

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

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

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

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

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

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

5. Bericht des IQWiG

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

6. Klinische Bewertung des Nutzens

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

ESMO-MCBS:H	Venetoclax / Acalabrutinib [6]	4
	Venetoclax / Acalabrutinib / Obinutuzumab [7]	3

7. Kombinationstherapie

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

8. Diskussion

Die Daten des Dossiers auf der Basis von AMPLIFY zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit der Kombination Acalabrutinib / Venetoclax +/- Obinutuzumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtiger CLL. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren. Seit der frühen Nutzenbewertung von Acalabrutinib mit den Daten aus derselben Studie haben sich keine neuen Erkenntnisse ergeben.

In der aktuellen Onkopedia-Leitlinie wird die Dreifachkombination AVO insbesondere bei Pat. mit unmutiertem IGHV-Status empfohlen, nachdem sich eine besonders hohe Rate an MRD-Negativität zeigte.

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

9. Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, Oktober 2026. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) — Onkopedia
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2024. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-806398
5. Brown, Seymour, Jurczak, et al., Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med, 2025. 392(8): p. 748-762. DOI:10.1056/NEJMoa2409804
6. ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO
7. ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO

Stellungnehmer

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