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 Ibrutinib

(Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie)

veröffentlicht am 1. Oktober 2026

Vorgangsnummer *2026-07-01-D-1343*

IQWiG Bericht Nr. 2355

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. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Venetoclax (Venclyxto®) in der Kombinationstherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Venetoclax ist zugelassen in Kombination mit Ibrutinib 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 Venetoclax bei der CLL

Sub-gruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Ibrutinib ± Obinutuzumab oder Venetoclax + Obinutuzumab 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 sind zwei Studien:
    - GLOW: Venetoclax / Ibrutinib vs Chlorambucil / Obinutuzumab
    - CLL17: Venetoclax / Ibrutinib (15 Zyklen) vs Venetoclax / Obinutuzumab (6 Zyklen) vs Ibrutinib (bis zum Progress)
- In GLOW führte Venetoclax / Ibrutinib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.
- In CLL17 war Venetoclax / Ibrutinib der Langzeittherapie mit Ibrutinib nicht unterlegen. Allerdings ist die Beobachtungszeit noch relativ kurz.
- In CLL17 lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Ibrutinib-Arm höher als unter Venetoclax / Ibrutinib.

Die zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib / Venetoclax bei nicht vorbehandelter CLL ist hoch wirksam. Daten zum direkten Vergleich mit einer der Optionen der ZVT liegen nicht. Diese Kombinationstherapie ist zeitlich befristet.

2. Einleitung

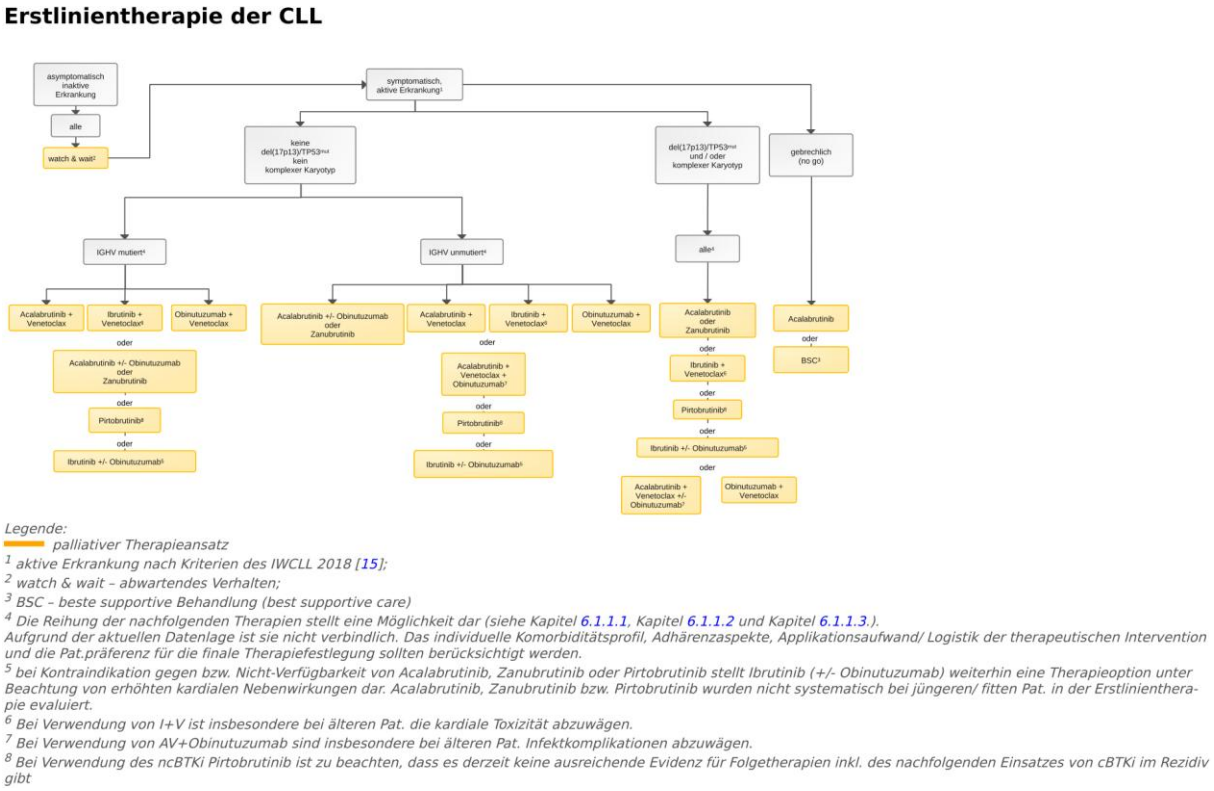
Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose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

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5]
CLL17 [5], Dossier	**Erstlinie**	**Ibrutinib, bis zum Progress**	**Venetoclax + Ibrutinib, 15 Zyklen**	**606**	**86,0 vs 88,5[6]**	**81,0 vs 79,4 0,84[7] n. s.[8]**	**95,7 vs 96,2 0,96 n. s.**
GLOW [6], Dossier	**Erstlinie**	**Chlorambucil + Obinutuzumab**	**Venetoclax + Ibrutinib**	**211**	**84,8 vs 86,8[6]**	**18,1 vs 51,7 0,273[7] p < 0,0001**	**n.e. vs n.e.[9] 0,46 p = 0,0029**

[1] N - Anzahl Patientinnen und Patienten; [2] RR – Ansprechrate, in %; [3] PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Rate 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; [8] n. s. – nicht signifikant; [9] n. e. – Median nicht erreicht;

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 sind zwei internationale, randomisierte Phase-III-Studien:

GLOW

- Venetoclax + Ibrutinib
- Chlorambucil + Obinutuzumab

Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

CLL17

- Venetoclax + Ibrutinib
- Venetoclax + Obinutuzumab
- Ibrutinib

CLL-17 war eine Nicht-Unterlegenheit-Studie. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

In GLOW zeigte sich ein signifikanter Unterschied von Venetoclax / Ibrutinib gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab.

In CLL17 zeigte sich bisher kein Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von GLOW und von CLL17. In GLOW zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl von Venetoclax / Ibrutinib gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab (0,27).

Die Nachbeobachtungszeit von CLL17 ist noch relativ kurz. Nach 3 Jahren zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. In CLL17 und in GLOW zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Gesamtansprechrate.

In GLOW zeigten sich allerdings signifikante Unterschiede bei der Rate an Pat. mit nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (uMRD).

Auch in CLL17 waren große Unterschied zwischen den drei Armen VO, IV und I (73.3% / 47.2% / 0%) erkennbar.

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

Daten zur Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-CLL17 erfasst. Im Dossier fehlen differenzierte Darstellungen der Ergebnisse.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In CLL17 lagen die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 Venetoclax / Ibrutinib 62,7%, unter Ibrutinib-Monotherapie bei 67,8%. Die Abbruchraten lagen bei 16,8 vs 24,8%. Hierbei ist zu berücksichtigen, der Beobachtungszeitraum der unerwünschten Ereignisse in den Armen unterschiedlich ist, d. h. länger im Ibrutinib-Arm.

5. Bericht des IQWiG

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

6. Kombinationstherapie

Venetoclax wird in Kombination mit Ibrutinib eingesetzt.

7. Diskussion

Die Daten des Dossiers auf der Basis von GLOW und CLL17 zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit der Kombination Venetoclax / Ibrutinib. Anzumerken ist, dass die Studiendesigns nicht identisch sind. Wesentliches Ziel von CLL17 war der Nachweis, dass eine zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax / Ibrutinib der bisher empfohlenen Dauertherapie mit Ibrutinib nicht unterlegen war.

Weitere Analysen und eine längere Nachbeobachtungszeit werden auch die Frage beantworten, ob dieses Konzept für alle biologischen Subgruppen der CLL empfohlen werden kann.

8. 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. Al-Sawaf, Stumpf, Zhang, et al., Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 394(: 1084-1096, 2026. DOI:10.1056/NEJMoa2515458
6. Niemann C, Munir t, Owen C et al.: First-line ibrutinib-venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: GLOW 67-month results and grade 3/4 adverse event-free progression-free survival Leukemia Oct, 2026. DOI: 10.1038/s41375-026-03150-7

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 (LMU Klinikum Medizinische Klinik und Poliklinik III, Campus Innenstadt, 80336 München) erarbeitet.