

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung relevante Vergleiche

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

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

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

Fehlende Angaben und Auswertungen zur Studie CLL17

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

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

Ergebnisse

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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