

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Acalabrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Obinutuzumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 3 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 3 Fragestellungen.

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.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ELEVATE-TN.

Die Studie ELEVATE-TN ist eine noch laufende, randomisierte, 3-armige und offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20⁺ CLL eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0–2 auf aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein – oder sofern jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen:

- Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung)
- Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics [CIRS-G > 6])

Insgesamt wurden jeweils 179 Patientinnen und Patienten in die Interventionsarme Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab und 177 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab relevant.

In die Studie ELEVATE-TN wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist. Dies sind 99 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und 95 Patientinnen und Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm).

Acalabrutinib wurde zunächst für 1 Zyklus als Monotherapie verabreicht, danach folgten 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab. Im Anschluss daran konnte Acalabrutinib als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität weitergeführt werden. Auch Chlorambucil und Obinutuzumab wurde jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Bei Abbruch einer Komponente der Kombinationstherapie konnte die jeweils andere Komponente weitergeführt werden. Die Behandlungen erfolgten gemäß den Angaben der Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie ELEVATE-TN war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zur Studie ELEVATE-TN liegen im Dossier des pU 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 08.02.2019 (geplante Interimsanalyse bei Erreichen von insgesamt 111 PFS-Ereignissen in den Studienarmen Acalabrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab oder 24 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten).
- 2. Datenschnitt vom 01.08.2019 (nicht präspezifiziert).

Der pU legt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Auswertungen für den 1. Datenschnitt vor, für die

Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich für den 2. Datenschnitt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die jeweiligen vom pU berücksichtigten Datenschnitte herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELEVATE-TN als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine oder keine verwertbaren Daten vor. Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte dieser Endpunktkategorien. Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT Fatigue])

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome liegen keine Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC]

Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30]

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio (HR) nur etwa die ersten 7 Monate abbildet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Herzerkrankungen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Herzerkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib +

Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Blutungen

Für die beobachteten Daten zum Endpunkt Blutungen (schwere UEs) konnte kein HR per Cox-Regression berechnet werden. Im Interventionsarm traten 2 Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Kopfschmerz

Für den Endpunkt Kopfschmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab

Übelkeit; Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; febrile Neutropenie; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Tumorlysesyndrom

Für den Endpunkt Übelkeit (UEs) sowie für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter febrile Neutropenie, und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, darunter Tumorlysesyndrom (alle schwere UEs), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Übelkeit, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febrile Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven des Endpunkts Tumorlysesyndrom zeigt eine unmittelbare Abnahme der Vergleichsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich für das Tumorlysesyndrom ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Ergebnisse zu Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich vorwiegend positive Effekte für Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Diese zeigen sich ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren sowie bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den übergeordneten Endpunkt der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Unter den schweren UEs zeigen sich mehrere UEs auf SOC- und PT-Ebene zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab mit beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß.

Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ergeben sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit geringem oder beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber steht ein Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab bei dem Endpunkt Kopfschmerz.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Der Zusatznutzen gründet sich in der vorliegenden Situation somit ausschließlich auf Unterschiede in der Kategorie Nebenwirkungen. Eine Abwägung unter Berücksichtigung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund nicht verwertbarer bzw. nicht vorliegender Daten allerdings nicht möglich. Es ist somit nicht abschätzbar, ob und inwiefern sich die Vorteile bei den Nebenwirkungen auch in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte bei den Nebenwirkungen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese durch die fehlenden Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gänzlich infrage gestellt werden können. Allerdings lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden verwertbaren Auswertungen zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht abschätzen.

Zusammenfassend gibt es daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab.

Tabelle 3: Acalabrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

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