

## 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 Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

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

Der G-BA hat zwischen 3 verschiedenen Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Tabelle 2 zeigt die daraus resultierenden 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	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 und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib

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.

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Populationen der verschiedenen Fragestellungen folgende Bezeichnungen 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 einer Deletion des kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen 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 für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt**

#### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Der Studienpool für Fragestellung 1 besteht aus der Studie ECOG-E1912. Diese ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit FCR, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde.

In die Studie ECOG-E1912 wurden Erwachsene (zwischen 18 und 70 Jahre alt) mit jeweils unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 haben und durften keine 17p-Deletion aufweisen.

Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine FCR-Therapie gemäß den Kriterien der Fachinformationen und der Leitlinien infrage kam. Dies sind 141 der 354 Patientinnen und Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 65 der 175 Patientinnen und Patienten im FCR-Arm.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ibrutinib + Rituximab gemäß der Fachinformation für Ibrutinib. Demgemäß wurde Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten gegeben. Die Gabe von Rituximab war im Interventionsarm auf die Zyklen 2 bis 7 beschränkt. Im Kontrollarm erfolgte die Behandlung in den Zyklen 1 bis 6, wobei Fludarabin und Cyclophosphamid als Kombinationspartner von

Rituximab gemäß der Fachinformation für Rituximab gegeben wurden. Die Gabe von Rituximab weicht leicht von den Empfehlungen der Fachinformation ab, da die Dosis für Zyklus 1 nicht als gesamte Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) i. v. an Tag 1 verabreicht wurde, sondern in 2 Teildosen (50 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und 325 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 2) aufgeteilt worden war. Die Studienbehandlung wurde jederzeit beim Eintreten von mindestens 1 der folgenden Abbruchkriterien beendet: Krankheitsprogression (beurteilt anhand der IWCLL-Kriterien von 2008), Tod, Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Morbidität und unerwünschte Ereignisse.

Die Studie ECOG-E1912 ist noch laufend, und es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war 24 bis 27 Monate nach Abschluss der Rekrutierung geplant und wurde am 17.07.2018 durchgeführt. Ausgewertet wurden alle Endpunkte. Mit dem 1. Datenschnitt wurde das präspezifizierte Wirksamkeitskriterium für das PFS erreicht. Der 2. Datenschnitt erfolgte auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur; er umfasst nur das PFS und das Gesamtüberleben und wurde am 02.08.2019 durchgeführt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden mit Ausnahme des Gesamtüberlebens die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig und für alle anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die übrigen Endpunkte lässt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, aussprechen.

Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (definiert jeweils als bevorzugter Begriff [PT] gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], schwere UEs [Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ]) ist die Ergebnissicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht verringert, da der beobachtete Effekt sehr groß ist.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich

zu FCR. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

### ***Morbidität***

*Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia – Trial Outcome Index (FACT-Leu-TOI)*

Für den Morbiditätsendpunkt FACT-Leu-TOI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Der FACT-Leu-TOI wurde abweichend vom Vorgehen des pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 9 Monate nach Randomisierung abbildet.

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)***

Für den Endpunkt SUEs liegen keine Ergebnisse vor, da die Datenerhebung eine Auswertung im Vergleich der beiden Behandlungsarme nicht zulässt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

### ***Abbruch wegen UEs ( $\geq 1$ Komponente)***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ( $\geq 1$  Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

### *Blutungen*

#### *Schwere Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ] Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])*

Für den Endpunkt schwere Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq$  3]) liegen keine Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs)*

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ Blutungsbegriffe [ausschl. Laborbegriffe], UEs) legt der pU lediglich die Anteile pro Studienarm an Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Eine Effektschätzung und ein p-Wert basierend auf einer Ereigniszeitanalyse präsentiert der pU nicht. Somit liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Kontusion (PT, UEs)*

Für die spezifischen UEs Kontusion (PT, UEs), einem Teil der SMQ Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Infektion der oberen Atemwege (PT, UE)*

Für die spezifischen UEs Infektion der oberen Atemwege (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

#### *Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])*

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq$  3]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Die Ergebnisse aller weiteren spezifischen UEs werden im Folgenden entsprechend der Effektrichtung zusammenfassend beschrieben.

*Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab*

Zytopenien: Lymphozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Für die spezifischen UEs Lymphozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Daraus ergibt sich für die Endpunkte febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Für die Endpunkte Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) ergibt sich aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Für die spezifischen UEs Hyperglykämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Appetit vermindert (jeweils PT, UE)

Für die spezifischen UEs Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Appetit vermindert (jeweils PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

Pollakisurie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Pollakisurie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

*Weitere spezifische UEs zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab*

Lymphozytenzahl erhöht und Leukozytose (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Für die spezifische UEs Lymphozytenzahl erhöht und Leukozytose (jeweils PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Rituximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR.

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

Der pU legt für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab 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 Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt***

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte, die mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, Lymphozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Auf der Ebene der Nebenwirkungen ergibt sich für die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein geringerer Schaden geringen Ausmaßes und für die Abbrüche wegen UEs ein geringerer Schaden beträchtlichen Ausmaßes mit jeweils der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Innerhalb der schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend positive und wenige negative Effekte.

Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Ergebnisse vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FCR.

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

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt.

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

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab für diese Population nicht belegt.

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

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

<b>Fragestellung</b>	<b>Indikation<sup>a</sup></b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / 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.

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.