

I 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 Zanubrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR ^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist 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>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA 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.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm 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>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Bendamustin + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Diese Option stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren dar, für die außerdem eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) nicht geeignet ist. Hierzu zählen gemäß G-BA Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren sowie < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie SEQUOIA. Hierbei handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 sowie eine adäquate Knochenmarksfunktion und Organfunktion aufweisen. Zudem durfte bei den Patientinnen und Patienten keine klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass eine Therapie mit FCR für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet ist. Dies war gemäß Studienprotokoll der Fall, wenn die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre alt waren oder, sofern jünger, mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Cumulative-Illness-Rating-Scale(CIRS)-Wert > 6
- Kreatinin-Clearance < 70 ml/min
- Vorgeschichte einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre

In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden einer von 4 Kohorten zugewiesen. Der aktiv kontrollierte Teil der Studie umfasst die Kohorten 1 und 1a, in die Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) eingeschlossen wurden. Die Kohorte 1a umfasst dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren. In den beiden 1-armigen Kohorten 2 und 3 sind Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion (Kohorte 2) bzw. mit 17p-

Deletion oder einer TP53-Mutation (Kohorte 3) eingeschlossen. Ab Protokoll-Version 5 wurden in die Kohorte 3 auch Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten Zanubrutinib (Kohorte 2) bzw. eine Kombinationstherapie aus Zanubrutinib mit Venetoclax (Kohorte 3).

Der pU zieht für die Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Patientinnen und Patienten der aktiv kontrollierten Kohorte 1 zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab für die Nutzenbewertung heran (weitere Erläuterung siehe Abschnitt unten). In die Kohorte 1 der Studie wurden insgesamt 479 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Zanubrutinib (N = 241) oder Bendamustin + Rituximab (N = 238) zugeteilt.

Die Behandlung mit Zanubrutinib im Interventionsarm der Kohorte 1 erfolgte als orale 2-mal tägliche Gabe von 160 mg und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation.

Bendamustin und Rituximab wurden im Vergleichsarm der Kohorte 1 jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht. Zur Anwendung von Bendamustin in einer Kombinationstherapie mit Rituximab liegen keine konkreten Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen vor. Die Anwendung in der Studie SEQUOIA entspricht jedoch dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien. Die Behandlung mit Rituximab erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt der Studie SEQUOIA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevanz der 4 Kohorten der Studie SEQUOIA für die vorliegende Nutzenbewertung

Der pU zieht ausschließlich die Daten der aktiv kontrollierten Kohorte 1 der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab für die Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse der Kohorte 1a sowie der Kohorten 2 und 3 berücksichtigt der pU nicht.

Die Kohorte 1a der Studie SEQUOIA umfasst insgesamt 80 Patientinnen und Patienten ausschließlich chinesischer Studienzentren, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Zanubrutinib und Bendamustin + Rituximab randomisiert wurden. Die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse dieser Kohorte für die Ableitung des Zusatznutzens begründet der pU mit der fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a stellen eine relevante Teilpopulation der Studie SEQUOIA für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Der Anteil der 80 Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1a an der Gesamtanzahl der Kohorten 1 und 1a (559 Patientinnen und Patienten) liegt bei lediglich 14 %.

Daher wird davon ausgegangen, dass die Kohorte 1a keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat. Die Nichtberücksichtigung der Kohorte 1a bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher ohne Konsequenzen.

Die Kohorten 2 und 3 sind für einen Vergleich von Zanubrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant, da sie keine Kontrollgruppe umfassen sowie, in Kohorte 3, eine Kombinationstherapie aus Zanubrutinib mit Venetoclax untersucht wurde.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Für den Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin + Rituximab ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und ≥ 65 Jahren sowie der Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, relevant. Gemäß G-BA werden als genetische Risikofaktoren eine 17p-Deletion, eine Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) sowie ein unmutierter Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region(IGHV)-Status angesehen.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 vor, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Diese Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 106 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 07.03.2022 herangezogen. Der pU legt zu diesem Datenschnitt für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen in Modul 4 A vor.

Verzerrungspotenzial

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

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch bewertet. Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem offenen Studiendesign.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der großen Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm sowie des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Zudem liegen bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), schweren

unerwünschten Ereignissen (UEs) und spezifischen UEs unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Schmerzen, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für den Endpunkt Appetitverlust ergibt sich bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate abbildet.

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Blutungen (UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Blutungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Blutungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

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 Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren vor, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau zeigen sich für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist sowohl positive als auch negative Effekte von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Die Vorteile ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit Anhaltspunkten für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes. Bei den Gesamtraten der schwerwiegenden sowie der schweren UEs ist das Ausmaß jeweils erheblich. Darüber hinaus zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für die patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab für einzelne Symptom- und Funktionsskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) (teilweise nur für Subgruppen) mit beträchtlichem und geringem Ausmaß. Dem stehen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit Ausmaß gering in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur für Frauen) sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit Ausmaß beträchtlich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Insgesamt gründet sich in der vorliegenden Situation der Zusatznutzen somit maßgeblich auf Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Die zugrunde liegenden Auswertungen bilden dabei aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur etwa die ersten 8 Monate der Studie ab. Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die einen Vergleich über einen ca. 4-mal längeren Beobachtungszeitraum ermöglichen, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede nur in wenigen Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (teilweise nur für Subgruppen). Daraus lässt sich somit nicht ableiten, dass die Vorteile von Zanubrutinib auch über die ersten 8 Monate hinaus mit

erheblichen Ausmaß bestehen. In dieser spezifischen Datensituation ist daher eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine genetischen Risikofaktoren aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin + Rituximab.

Für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt sowie für Patientinnen und Patienten mit genetischen Risikofaktoren ist aufgrund fehlender Daten ein Zusatznutzen von Zanubrutinib nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zanubrutinib.

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^b	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder FCR ^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ^{d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA 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.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region.</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm 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>		

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