

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 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Der G-BA hat in Abhängigkeit der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL ^b		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Venetoclax + Rituximab oder ▪ Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)^d
2	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax + Rituximab
3	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▫ Bendamustin in Kombination mit Rituximab, ▫ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und ▫ Best supportive Care^e ▪ unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren^d sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

a. 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.

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.

c. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.

d. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.

e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Option stellt eine zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten dar, die weder mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor noch mit einem B-Zell-Lymphom-2(BCL2)-Inhibitor (Fragestellung 1) bzw. mit mindestens 1 BCL2-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 3).

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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie ALPINE eingeschlossen.

Die Studie ALPINE ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib. In die Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer CLL- bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit mindestens 1 systemischen Therapie vorbehandelt waren. Eine vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor war nicht erlaubt. Die Behandlungsbedürftigkeit wurde nach International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(iwCLL)-Kriterien ermittelt. Insgesamt wurden 652 Patientinnen und Patienten randomisiert, 327 auf den Zanubrutinib- und 325 auf den Ibrutinibarm.

Die Behandlung mit Zanubrutinib im Interventionsarm und mit Ibrutinib im Vergleichsarm erfolgt jeweils gemäß Fachinformation, kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Abbruch der Studienteilnahme durch die Patientin oder den Patienten oder die Ärztin oder den Arzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrage (ORR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Analysen des finalen Datenschnitts vom 08.08.2022 herangezogen.

Relevanz der Studie ALPINE für die Nutzenbewertung

Die in die Studie ALPINE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren alle vorbehandelt und hatten bisher keinen BTK-Inhibitor erhalten. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten (ca. 82 %) war mit 1 bis 2 Therapien vorbehandelt. Bei den Vortherapien handelte es sich überwiegend um Chemoimmuntherapien (ca. 78 %). Ein

geringer Anteil (2 %) der Patientinnen und Patienten war mit einem BCL2-Inhibitor vorbehandelt.

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie wies genetische Risikofaktoren auf. Als genetische Risikofaktoren werden eine Deletion im kurzen Arm des Chromosoms 17 (17p-Deletion), eine Mutation des Tumorseitens p53 (TP53-Mutation) sowie eine unmutierte variable Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) betrachtet. Des Weiteren wird gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) für die Behandlung der CLL auch ein komplexer Karyotyp als genetischer Risikofaktor benannt. In der Studie ALPINE konnte bei ca. 23 % der Patientinnen und Patienten eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nachgewiesen werden, der Anteil mit unmutiertem IGHV Status lag bei etwa 73 % und ca. 19 % zeigten einen komplexen Karyotyp.

Laut aktueller S3-Leitlinie zur Behandlung der CLL und der European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie ist eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren, bzw. fitte Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation vorgesehen. Gemäß der aktualisierten DGHO Leitlinie wird eine Chemoimmuntherapie unabhängig von genetischen Risikofaktoren in der Erstlinie nicht mehr empfohlen.

In Anbetracht des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die in der Vortherapie eine Chemoimmuntherapie erhielten und des häufigen Vorliegens von genetischen Risikofaktoren in der Studienpopulation wird davon ausgegangen, dass die Vorbehandlung in der Studie ALPINE den deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbildet.

Dies führt nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

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

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Das offene Studiendesign führt bei den Endpunkten, die nicht den schwerwiegenden UEs (SUEs) oder den schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) zugeordnet werden können, zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu SUEs, schweren UEs und auch bei den nicht schweren oder schwerwiegenden spezifischen UE liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs

zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen vor. Die Abbruchgründe sind dabei potenziell informativ und unterscheiden sich zudem teilweise zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte bis auf das Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Außerdem bildet der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemoimmuntherapie vorbehandelt wurden, den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland nicht adäquat ab. Aufgrund dessen ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse verringert.

Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie ALPINE in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgebildet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Zanubrutinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive 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 Ibrutinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Schwere UEs

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

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Muskelspasmen (UEs)

Für den Endpunkt Muskelspasmen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für Männer. Für Frauen ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Blutungen (UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Blutungen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zanubrutinib 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 Zanubrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Für die Gesamtpopulation ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit geringem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit rezidivierter / refraktärer CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit rezidivierter / refraktärer CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für nicht belegt.

Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL ^b ,		
1	die noch keinen BTK-Inhibitor und / oder BCL2-Inhibitor erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Venetoclax + Rituximab oder ▪ Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)^d 	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax + Rituximab 	Zusatznutzen nicht belegt
3	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Zanubrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4	nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▫ Bendamustin in Kombination mit Rituximab, ▫ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und ▫ Best supportive Care^e ▪ unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren^d sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie 	Zusatznutzen nicht belegt

- a. 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.
- 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
- c. In Abgrenzung zu den anderen Fragestellungen werden hierunter Patientinnen und Patienten gefasst, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben. Fragestellung 1 wird im Folgenden: „Patientinnen und Patienten mit rezidivierender / refraktärer CLL, die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben“ benannt.
- d. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status angesehen.
- e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; BCL2: B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2); BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; 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.