



IQWiG-Berichte – Nr. 846

**Ibrutinib
(Morbus Waldenström) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-78
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ibrutinib (Morbus Waldenström) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.09.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-78

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Teresa Labahn
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Klaus Gossens
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ibrutinib, Rituximab, Waldenström Makroglobulinämie, Nutzenbewertung

Keywords: Ibrutinib, Rituximab, Waldenstrom Macroglobulinemia, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	13
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	13
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	14
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	14
2.7.3.2 Studienpool	16
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	17
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	17
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	17
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	17
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	18
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	19
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	19
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	19
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	19
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	22
3.2.1	Behandlungsdauer	22
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	31
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab	3
Tabelle 3: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab	6
Tabelle 5: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 6: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PHEDRA	Platform for Haematology in EMEA (Europe, Middle East and Africa): Data for Real World Analysis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 02.09.2019 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, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige, symptomatische Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Keine direkten sowie indirekten Vergleiche

Der pU identifiziert keine RCTs, weder für direkte Vergleiche von Ibrutinib + Rituximab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch für adjustierte indirekte Vergleiche über den vom pU herangezogenen Brückenkompator Rituximab. Er schließt die RCT PCYC-1127-CA (im

Folgenden iNNOVATE) zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ibrutinib + Rituximab, jedoch explizit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens, ein und stellt die Ergebnisse dar. In der iNNOVATE-Studie wird Ibrutinib + Rituximab gegenüber Placebo + Rituximab untersucht. Aus folgenden Gründen zieht der pU diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

In der iNNOVATE-Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm B Placebo + Rituximab. Der pU kann jedoch weder darlegen, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, noch kann er eine Teilpopulation identifizieren, für die dies gilt. Damit ist unklar, ob oder inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der iNNOVATE-Studie umgesetzt worden ist.

Die Studie iNNOVATE ist nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht geeignet

Der pU zieht im Dossier Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Er vergleicht jeweils den Ibrutinib + Rituximab-Arm A der iNNOVATE-Studie mit einer patientenindividuellen Therapie bzw. mit einer Ibrutinib-Monotherapie. Um Ibrutinib + Rituximab mit einer patientenindividuellen Therapie zu vergleichen, legt der pU Daten zu den retrospektiven Kohortenstudien Castillo 2018, Castillo 2019 und der Platform for Haematology in EMEA(Europe, Middle East and Africa): Data for Real World Analysis(PHEDRA)-Datenbank vor. Für den Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit einer Ibrutinib-Monotherapie legt der pU Daten zu der 1-armigen Studie PCYC-1118E sowie dem Arm C der iNNOVATE-Studie vor.

Auch die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, da die dargestellten Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten nicht ausreichend groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Vielmehr konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte identifiziert werden. Zusätzlich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der iNNOVATE-Studie nicht umgesetzt. In beiden Studien(armen) erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Ibrutinib-Monotherapie. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der iNNOVATE-Studie die Ibrutinib-Monotherapie jeweils die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Darüber hinaus wurden in den Studien Castillo 2018, Castillo 2019 und der PHEDRA-Datenbank keine unerwünschten Ereignisse (UEs) erhoben. Daher ist für diese Studien keine adäquate Nutzen-Schaden-Abwägung gegenüber Ibrutinib + Rituximab möglich.

Für die Bewertung von Ibrutinib + Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström liegen aus den oben genannten Gründen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich mit der 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 Ibrutinib + Rituximab.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige, symptomatische Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 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, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige, symptomatische Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib + Rituximab (Stand zum 13.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib + Rituximab (letzte Suche am 23.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib + Rituximab (letzte Suche am 19.07.2019)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 24.07.2019)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 22.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 10.09.2019)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vorgehen des pU

Der pU identifiziert ebenfalls keine RCTs, weder für direkte Vergleiche von Ibrutinib + Rituximab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch für adjustierte indirekte Vergleiche über den vom pU herangezogenen Brückenkompator Rituximab. Er schließt die RCT PCYC-1127-CA (im Folgenden iNNOVATE) [3] zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ibrutinib + Rituximab, jedoch explizit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens, ein und stellt die Ergebnisse dar. In der iNNOVATE-Studie wird Ibrutinib + Rituximab gegenüber Placebo + Rituximab untersucht. Der pU legt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1 dar, dass diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, da der Vergleichsarm der Studie weder der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, noch sich ein Zuschnitt auf eine für die Fragestellung relevante Teilpopulation vornehmen lässt.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er eine Recherche nach weiteren Untersuchungen durch und legt Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor (im Dossier des pU als „historischer Vergleich“ bzw. „indirekter Vergleich“ bezeichnet). Durch seine Recherche identifiziert der pU auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studien Castillo 2018 [4], Castillo 2019 [5] sowie durch manuelle Suche die Platform for Haematology in EMEA(Europe, Middle East and Africa): Data for Real World Analysis(PHEDRA)-Datenbank [6]. Ergänzend stellt er die genannten Studien sowie die 1-armige Studie PCYC-1118E [7] und den Arm C der iNNOVATE-Studie dar. Auf der Seite der Intervention zieht der pU jeweils den Arm A (Ibrutinib + Rituximab) der iNNOVATE-Studie heran und vergleicht diesen gegenüber Studien, in denen die Patientinnen und Patienten seiner Beschreibung nach eine patientenindividuelle Therapie (Castillo 2018, Castillo 2019, PHEDRA-Datenbank) oder eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten haben (Studie PCYC-1118E, Arm C der iNNOVATE-Studie).

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Daten beschrieben. Danach wird erläutert, weshalb sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Vom pU betrachtete Daten

iNNOVATE

Die Studie iNNOVATE [3] ist eine RCT und die Zulassungsstudie für das neue Anwendungsgebiet bei Morbus Waldenström. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem Morbus Waldenström. Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wiesen einen Allgemeinzustand von 0 bis 2 entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) auf. Insgesamt wurden 150 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Patientinnen und Patienten in Arm A erhielten Ibrutinib + Rituximab, diejenigen in Arm B erhielten Placebo + Rituximab. Im nicht randomisierten Arm C wurden 31 Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie waren und somit von der randomisierten Hauptstudie ausgeschlossen wurden, mit einer Ibrutinib-Monotherapie behandelt.

Der pU stellt die Ergebnisse der Studie im Dossier dar, zieht die gesamte Studie iNNOVATE aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da der Vergleichsarm der Studie weder der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, noch sich ein Zuschnitt auf eine relevante Teilpopulation vornehmen lässt. Des Weiteren zieht der pU die Ergebnisse der einzelnen Studienarme A und C der iNNOVATE-Studie in seinen Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran.

Castillo 2018

Castillo 2018 [4] ist eine retrospektive Kohortenstudie, in der das Ansprechen und Überleben von 182 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström untersucht wird, die zwischen 2005 und 2016 im Dana-Farber Cancer Institute in Boston eine Primärtherapie mit unterschiedlichen Therapieregimen erhalten haben. Diese Regime umfassen Therapien bestehend aus Bendamustin + Rituximab, Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab und Bortezomib + Dexamethason + Rituximab. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten hat darüber hinaus nach erfolgter Primärtherapie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten. In der Studie werden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) und Ansprechen. Es werden keine Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UEs) berichtet.

Castillo 2019

In der retrospektiven Kohortenstudie Castillo 2019 [5] wird der Einfluss verschiedener CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4(CXCR4)-Mutations-Subtypen auf das Ansprechen und Überleben von 180 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström untersucht, die zwischen 2012 und 2017 im Dana-Farber Cancer Institute in Boston mit Ibrutinib behandelt wurden. In der Studie werden Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Ansprechen dargestellt. Es werden keine Ergebnisse zu UEs berichtet.

PHEDRA

Bei der PHEDRA-Datenbank [6] handelt es sich um eine retrospektive Sekundärdatenbank, die sich aus patientenindividuellen Daten aus verschiedenen bereits existierenden Datenbanken speist. Ziel der PHEDRA-Datenbank ist, die Behandlungsmuster der hämatologischen Erkrankungen chronische lymphatische Leukämie, Mantelzell-Lymphom und Morbus Waldenström zu verstehen. In der PHEDRA-Datenbank sind Daten von 2840 Patientinnen und Patienten aus dem Zeitraum von 1990 bis 2017 enthalten.

Der pU legt im Dossier Auswertungen für 143 französische Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström vor, die mit Therapieregimen behandelt wurden, welche laut pU relevante Komparatoren sind. Diese Therapien umfassen Rituximab + Chlorambucil, Bendamustin + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison / Prednisolon, Rituximab + Bortezomib, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason und Ibrutinib-Monotherapie. Die in PHEDRA erhobenen Endpunkte sind Gesamtüberleben und PFS. Es werden keine Ergebnisse zu UEs berichtet.

PCYC-1118E

Die Studie PCYC-1118E [7] ist eine 1-armige, offene Studie, in der 63 erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Morbus Waldenström mit einer Ibrutinib-Monotherapie behandelt wurden. Untersucht wurden unter anderem folgende Endpunkte: Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben, PFS und UEs.

Vom pU vorgelegte Daten sind nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet

RCT iNNOVATE

Der pU legt im Dossier Ergebnisse zur RCT iNNOVATE vor. Er zieht diese Studie jedoch aus folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

In der iNNOVATE-Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm B Placebo + Rituximab. Eine Rituximab-Monotherapie wird trotz fehlender Zulassung in diesem Anwendungsgebiet [8] in Leitlinien [9,10] als Alternative für ältere und komorbide Patientinnen und Patienten genannt. Allerdings ist diese Behandlung mit einer geringeren Ansprechrate verbunden als bei einer kombinierten Chemo-Immuntherapie. Für Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand gilt eine Kombinationstherapie bestehend aus Rituximab und einer Chemotherapie als Standard sowohl für die Primärtherapie als auch für die Zweitlinientherapie bei Morbus Waldenström [9]. Gemäß Ausführungen des pU in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1, ist davon auszugehen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm B der iNNOVATE-Studie eine andere Therapie als eine Rituximab-Monotherapie infrage kommen würde.

Zudem ist ein Zuschnitt auf eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation nach Ansicht des pU nicht möglich. Dies begründet der pU damit, dass bei Morbus

Waldenström keine klare Altersgrenze existiert, ab welcher die Patientinnen und Patienten nicht mehr für eine Chemo-Immuntherapie infrage kommen. Des Weiteren wurden in der iNNOVATE-Studie Komorbiditäten nicht systematisch erhoben, weshalb es nicht möglich ist, innerhalb der Studie Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine Rituximab-Monotherapie die geeignete Therapieoption darstellen würde.

Der pU kann somit weder darlegen, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, noch kann er eine Teilpopulation identifizieren, für die dies gilt. Damit ist unklar, ob oder inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der iNNOVATE-Studie umgesetzt worden ist. Der pU zieht daher die Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Die Argumentation des pU ist sachgerecht. Die Studie iNNOVATE ist nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und wird, in Übereinstimmung mit dem pU, nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU zieht im Dossier Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Er vergleicht jeweils den Ibrutinib + Rituximab-Arm A der iNNOVATE-Studie mit einer patientenindividuellen Therapie bzw. mit einer Ibrutinib-Monotherapie.

Um Ibrutinib + Rituximab mit einer patientenindividuellen Therapie zu vergleichen, legt der pU Daten zu den Studien Castillo 2018, Castillo 2019 und der PHEDRA-Datenbank vor.

Für den Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit einer Ibrutinib-Monotherapie legt der pU Daten zu der Studie PCYC-1118E sowie dem Arm C der iNNOVATE-Studie vor. Für den Vergleich von Ibrutinib + Rituximab mit der Ibrutinib-Monotherapie aus der Studie PCYC-1118E, versucht der pU zunächst, einen Vergleich mit der Methode Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) durchzuführen. Um die Populationen der beiden Studien anzugleichen, schränkte der pU die Studienpopulation des Ibrutinib + Rituximab-Arms A der iNNOVATE-Studie auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten ein. Bei der Durchführung des MAIC konnten Imbalancen in den Baselinecharakteristika trotzdem nicht vollständig aufgehoben werden. Aufgrund möglicher Verzerrungen hat der pU die entsprechenden Ergebnisse im Dossier nicht dargestellt. Stattdessen präsentierte er Ergebnisse aus dem naiven Vergleich zweier Arme.

Die vorgelegten Daten zu den Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind aus den folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet:

Kein ausreichend großer Effekt

Bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist die Ergebnisunsicherheit hoch und Aussagen zum Zusatznutzen sind i. d. R. nur bei Vorliegen eines sehr großen Effekts möglich. Die vom pU dargestellten Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten sind jedoch nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Vielmehr konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte identifiziert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie teilweise nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der iNNOVATE-Studie nicht umgesetzt. In beiden Studien(armen) erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Ibrutinib-Monotherapie. Zwar ist eine Ibrutinib-Monotherapie für das Anwendungsgebiet zugelassen und als eine Behandlungsoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie zu verstehen, aber aus den Angaben des pU geht nicht hervor, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der iNNOVATE-Studie die Ibrutinib-Monotherapie jeweils die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Für die retrospektiven Kohortenstudien Castillo 2018 und Castillo 2019 und die retrospektiven Analysen aus der PHEDRA-Datenbank hingegen wird angenommen, dass die beschriebenen Therapien individuell auf die jeweiligen Patientinnen und Patienten abgestimmt waren.

Keine adäquate Nutzen-Schaden-Abwägung möglich

In den Studien Castillo 2018, Castillo 2019 und der PHEDRA-Datenbank wurden keine UEs erhoben. Daher ist für diese Studien keine adäquate Nutzen-Schaden-Abwägung gegenüber Ibrutinib + Rituximab möglich.

Der pU folgt dieser Einschätzung zur Eignung seiner vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien teilweise. Aus seiner Sicht lassen die dargestellten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine Ableitung eines Zusatznutzens mit ausreichender Sicherheit zu.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Ibrutinib + Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige, symptomatische Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der in der vorliegenden Indikation ebenfalls einen Zusatznutzen als nicht belegt einstuft.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist sachgerecht.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Ibrutinib + Rituximab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien, zu bestimmen. Die Bewertung erfolgt nach Angabe des pU unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit. Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Kriterien für den Ein- und Ausschluss von direkt vergleichenden Studien, Studien für einen indirekten Vergleich sowie weiteren Untersuchungen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Diese sind bis auf die nachfolgenden Punkte sachgerecht:

Intervention und Vergleichstherapie

Für einen indirekten Vergleich sowie für weitere Untersuchungen legt der pU die Ein- und Ausschlusskriterien nicht für die Interventionsseite (das zu bewertende Arzneimittel Ibrutinib + Rituximab), sondern ausschließlich für die jeweilige Vergleichsseite fest. Für einen indirekten Vergleich grenzt der pU die Einschlusskriterien zur Intervention sowie Vergleichstherapie auf Studien ein, die Rituximab – seinen herangezogenen Brückenkomparator – mit einer patientenindividuellen Therapie vergleichen. Für weitere Untersuchungen grenzt er das Einschlusskriterium Intervention auf Studien ein, in denen eine patientenindividuelle Therapie untersucht wird. Damit berücksichtigt der pU ausschließlich Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und verzichtet auf den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und kann dazu führen, dass der pU bei der Studiaauswahl relevante Studien ausschließt (siehe Studiaauswahl in Abschnitt 2.7.3.1).

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Rituximab (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Rituximab (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Im ICTRP Search Portal ist die verwendete Suchsyntax sehr umfangreich. Die Erfahrungen aus Nutzenbewertungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU war nicht möglich, da die vom pU angegebene Suchsyntax eine Fehlermeldung produziert.

Studienselektion

Seinen Angaben in den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend hat der pU nicht nach Studien zu Ibrutinib + Rituximab selektiert (siehe Abschnitt 2.7.2). RCTs, die Ibrutinib + Rituximab gegenüber Rituximab untersuchen, würden so ausgeschlossen. Im vorliegenden Fall hat dies aber keine Konsequenz, weil keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab vorliegen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu indirekten Vergleichen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Der pU identifiziert keine aus seiner Sicht für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs geeignete Studie mit Rituximab.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

Weitere Untersuchungen

Für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien führt der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Bortezomib, Ibrutinib, patientenindividuellen Therapie und Rituximab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Bortezomib, Ibrutinib, patientenindividuellen Therapie und Rituximab durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Seinen Angaben in den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend hat der pU nicht nach Studien zu Ibrutinib + Rituximab selektiert (siehe Abschnitt 2.7.2). Dies kann dazu führen, dass z. B. 1-armige Studien, die Ibrutinib + Rituximab untersuchen, nicht berücksichtigt werden. Im vorliegenden Fall hat dies aber keine Konsequenz, weil keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab vorliegen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt die RCT iNNOVATE [3] in die Nutzenbewertung ein, zieht diese Studie aber seinen Ausführungen in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1 entsprechend nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen besteht aus der PHEDRA-Datenbank [6], den Studien Castillo 2018 [4] sowie Castillo 2019 [5], der 1-armigen Studie PCYC-1118E [7] und dem Arm C der iNNOVATE-Studie. Diese Studien vergleicht der pU mit dem Arm A der iNNOVATE-Studie [3].

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

Der pU schließt in seinem Dossier zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Ibrutinib + Rituximab, jedoch explizit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens, die Studie iNNOVATE ein und stellt die Ergebnisse dar. In der iNNOVATE-Studie wird Ibrutinib + Rituximab gegenüber Placebo + Rituximab untersucht. Der pU legt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1 dar, dass diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, da der Vergleichsarm der Studie weder der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, noch sich ein Zuschnitt auf eine relevante Teilpopulation vornehmen lässt.

Die Argumentation des pU ist sachgerecht. Die Studie iNNOVATE ist nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe auch Abschnitt 2.3).

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

Der pU legt im Dossier als weitere Untersuchungen Vergleiche mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien vor. Er schließt darin auf der Seite von Ibrutinib + Rituximab jeweils den Arm A der iNNOVATE-Studie [3] ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU folgende Studien ein: die retrospektiven Kohortenstudien Castillo 2018 [4] und Castillo 2019 [5], die PHEDRA-Datenbank [6] sowie die 1-armige Studie PCYC-1118E [7] und den Arm C der iNNOVATE-Studie [3].

Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3). Eine Kommentierung der Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm vorgelegten Studien entfällt daher an dieser Stelle.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seiner Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene RCT iNNOVATE und auf die dargestellten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich laut pU basierend auf der iNNOVATE-Studie nicht treffen, da der Vergleichsarm der iNNOVATE-Studie weder der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, noch ein Zuschnitt auf eine relevante Teilpopulation vorgenommen werden kann. Die dargestellten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien lassen laut pU aufgrund methodischer Limitationen und dem Ausbleiben eines dramatischen Effekts ebenfalls keine Ableitung eines Zusatznutzens mit ausreichender Sicherheit zu.

Der Einschätzung des pU, dass sowohl die iNNOVATE-Studie als auch die Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, wird gefolgt (siehe hierzu Abschnitt 2.3).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt dar, dass die Ableitung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich ist. Der pU gibt daher an, dass der Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström nicht belegt ist.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Rituximab eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

In Modul 4 B (Abschnitt 4.5.2) gibt der pU an, weshalb er nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt hat.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass durch systematische Literaturrecherche keine direkt vergleichende Evidenz von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefunden worden sei. Auch für einen adjustierten indirekten Vergleich sei keine passende Evidenz mit dem Brückenkomparator Rituximab identifiziert worden. Daher sei die Evidenz von Castillo 2018 und Castillo 2019 für einen naiven Vergleich mit dem Behandlungsarm Ibrutinib + Rituximab aus der iNNOVATE-Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie, herangezogen worden. Zwei weitere Studien (PHEDRA und PCYC-1118E) seien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien mit dem Ibrutinib + Rituximab-Arm der iNNOVATE-Studie herangezogen worden. Sowohl für die 1-armige Studie PCYC-1118E als auch für den nicht randomisierten Arm C der iNNOVATE-Studie lägen patientenindividuelle Daten zur Wirksamkeit der Ibrutinib-Monotherapie vor. Da eine Ibrutinib-Monotherapie vom G-BA als ein möglicher Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie aufgeführt wird, würden diese Daten vom pU genutzt, um einen indirekten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab gegenüber Ibrutinib durchzuführen.

Auf eine Kommentierung wird verzichtet, da auf Basis der vom pU vorgelegten Daten die Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Morbus Waldenström stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ibrutinib [11,12]. Demnach ist Ibrutinib in Kombination mit Rituximab indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström.

Der G-BA geht für das vorliegende Anwendungsgebiet davon aus, dass es sich bei der Zielpopulation um behandlungsbedürftige, symptomatische Patientinnen und Patienten handelt. Zudem ist eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an weiteren Substanzen mit neuem Wirkmechanismus aufgrund der begrenzten Anzahl bzw. eingeschränkten Zulassung explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente und aufgrund der durch die Chemotherapie assoziierten Akut- und Langzeit-Toxizität.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangsbasis zieht der pU die Prävalenz des Morbus Waldenström heran. Dazu gibt er auf Basis der Prävalenzraten von 0,0026 % bis 0,0061 % eine Anzahl von 2121 bis 4976 Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström an und verweist auf das Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Ibrutinib aus dem Jahr 2016 [13]. Die Untergrenze der Prävalenz von 0,0026 % stammt aus Daten der amerikanischen Datenbank Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [14]. Die Obergrenze stammt aus einer Analyse von Krankenkassendaten [15] aus dem Jahr 2012 von 1 771 217 gesetzlich versicherten Personen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine Diagnose im ambulanten oder im stationären Bereich im Jahr 2012 aufweisen. Der pU entnimmt dieser Analyse eine Prävalenz des Morbus Waldenström (ICD-10 C88.0) von 0,0061 %. Der Analyse ist zu entnehmen, dass insgesamt 30 von 108 (27,78 %) Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström innerhalb von 3 Jahren (Jahre 2010 bis 2012) eine Chemotherapie begonnen haben. Davon haben 20 Patientinnen und Patienten in den Vorjahren 2010 und 2011 und 10 Patientinnen und Patienten im Betrachtungsjahr 2012 eine Chemotherapie als Erst- oder Folgetherapie erhalten [15]. Dabei war in der Analyse eine chemotherapeutische Behandlung durch Arzneimittelverordnungen des Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Codes (ATC) L01* sowie der Pharmazentralnummer (PZN 99999092) sowie des Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Kodes 8-54* definiert [15].

Der pU errechnet anhand der Analyse von Krankenkassendaten für die Patientengruppe, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet ist (27,78 %) eine Spanne von 587 bis 1378 Patientinnen und Patienten. Unter Berücksichtigung eines Anteils von 87,2 % GKV-Versicherter für das Jahr 2019 [16,17] berechnet der pU eine Anzahl von 512 und 1202 (Mittelwert 857) Patientinnen und Patienten in der GKV.

Unter Anwendung einer Steigerungsrate von 1 % für die Jahre 2017, 2018 und 2019 weist er auf Basis der Patientinnen und Patienten in der GKV mit Morbus Waldenström im Jahr 2012 schließlich einen Mittelwert von 885 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Betrachtungsjahr 2019 aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen größtenteils auf die Schritte aus einem vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet [13] aus dem Jahr 2016 bezogen. Somit gelten die in der entsprechenden Dossierbewertung [18] dargestellten Kritikpunkte weiterhin.

Im Folgenden werden die Hauptpunkte erläutert. Die Herleitung des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Dabei sind folgende methodischen Punkte zu berücksichtigen:

- Durch die in der Analyse der Krankenkassendaten grundsätzliche Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, ist es nicht möglich, Patientinnen und Patienten mit einer anderen Therapie als die in der Routinedatenanalyse eingeschlossenen zu analysieren. Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie für Morbus Waldenström [9] wird z. B. bei Patientinnen und Patienten, die nicht geeignet für eine Immunchemotherapie sind eine Ibrutinib-Monotherapie gegeben. Es ist unklar, ob es eine Veränderung der Verordnungshäufigkeit der in der Analyse abgebildeten Wirkstoffe im Vergleich zur heutigen Versorgungssituation im Jahr 2019 mit neuen Therapieoptionen wie z. B. einer Ibrutinib Monotherapie gibt.
- Um die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten zu bestimmen, berücksichtigt der pU alle, die in den Vorjahren eine Chemotherapie erhalten haben. Dies führt zu einer Überschätzung, da gemäß der aktuellen Leitlinie [9] eine Folgetherapie nur im Falle eines Rezidivs oder bei Refraktärität erforderlich ist. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Patientinnen und Patienten ein Rezidiv im Betrachtungsjahr erleiden und somit für eine Folgetherapie infrage kommen. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Analysejahr 2012 bereits enthalten sind.
- Der pU verwendet im Vergleich mit den Daten des Robert Koch-Instituts [19] eine tendenziell zu geringe Steigerungsrate. Zudem basiert die Routinedatenanalyse auf Daten aus den Jahren 2010 bis 2012. Die Verwendung der Steigerungsrate ab dem Jahr 2012 hätte einen kontinuierlichen Anstieg der Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström vor dem Jahr 2017 zusätzlich berücksichtigt. Dies führt zu einer tendenziellen Unterschätzung.

- Der pU weist für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Morbus Waldenström einen Mittelwert aus. Die Angabe einer Spanne hätte der Unsicherheit bei den Patientenzahlen in größerem Maße Rechnung getragen.

Insgesamt ist die Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor allem durch die Operationalisierung in der Datenbasis (Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten) unsicher. Im Abgleich mit dem Beschluss des G-BA zu einem vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2016 [20] und unter Berücksichtigung der gegenläufigen Effekte liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die absolute Zahl der Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström in den nächsten Jahren aufgrund des demografischen Wandels steigen wird. Ausgehend von der 10-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz für das Non-Hodgkin-Lymphom des Zentrums für Krebsregisterdaten [19], einem Anteil des Morbus Waldenström von 7 % [19] und einer vom pU angenommenen Steigerungsrate von 1 % p. a. erwartet der pU eine Änderung der Inzidenzzahlen von 1270 im Jahr 2019 auf 1322 im Jahr 2023 und eine Änderung der 10-Jahres-Prävalenzzahlen von 5814 im Jahr 2019 auf 6050 im Jahr 2023.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Morbus Waldenström eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien festgelegt. Der pU gibt keine Angaben zu Wirkstoffen, dem Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten im Anwendungsgebiet an. Laut G-BA wird gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [21] bspw. die Kombination aus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron im Anwendungsgebiet angewendet.

Im Folgenden wird daher nur die vom pU mitgelieferte Kombination aus Ibrutinib + Rituximab bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ibrutinib + Rituximab entsprechen der Fachinformation von Ibrutinib [11,12]. Für Ibrutinib geht er von einer kontinuierlichen

Therapie aus. Für Rituximab geht der pU von 8 Behandlungstagen im Jahr aus (wöchentlich in Woche 1 bis 4 und in Woche 17 bis 20), entsprechend dem Abschnitt 5.1 in der Fachinformation [11,12].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation von Ibrutinib [11,12]. Für Ibrutinib geht er von einem täglichen Verbrauch von einer Filmtablette in einer Dosierung von 420 mg aus.

Der Verbrauch von Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [22] zugrunde. Er setzt gemäß den Studienangaben in der Fachinformation von Ibrutinib 375 mg/m² KOF für Rituximab an [11,12].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ibrutinib + Rituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019 wieder.

Bei Ibrutinib steht mit den Hartkapseln [11] in einer Dosierung von 3-mal 140 mg und einer Packungsgröße à 120 Stück ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Ibrutinib gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Rituximab gibt er korrekt die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies betrifft beispielsweise die Abrechnung der Infusionstherapie mit Rituximab gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab sowie die Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum gemäß Fachinformation bei Rituximab [23]. Bei Ibrutinib betrifft dies die Überprüfung von Laborparametern wie den Serumkreatininspiegel [11,12].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ibrutinib + Rituximab Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 100 009,54 € Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab.

Die Arzneimittelkosten für Ibrutinib + Rituximab sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat für Ibrutinib (3-mal 140 mg Hartkapseln [11] anstatt 1-mal 420 mg Filmtablette [12]) zur Verfügung steht. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel. Es fallen

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ibrutinib + Rituximab an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verweist korrekt auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Ibrutinib [11,12]. Quantitative Angaben können seines Erachtens nicht gemacht werden. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist laut Fachinformation während der Therapie mit Ibrutinib kontraindiziert. Diese Kontraindikation hat laut pU keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil, da Alternativtherapien für Patientinnen und Patienten, die solch ein Präparat einnehmen, zur Verfügung stehen.

Laut pU kann Ibrutinib in Kombination mit Rituximab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär Behandelten kann laut pU nicht geschätzt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch die Operationalisierung in der Datenbasis (Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten) unsicher. Im Abgleich mit dem Beschluss des G-BA zu einem vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2016 [20] und unter Berücksichtigung der gegenläufigen Effekte liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib + Rituximab sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat für Ibrutinib (3-mal 140 mg Hartkapseln [11] anstatt 1-mal 420 mg Filmtablette [12]) zur Verfügung steht. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ibrutinib + Rituximab an, die der pU nicht berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ibrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ibrutinib + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige, symptomatische Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ibrutinib + Rituximab	Erwachsene mit Morbus Waldenström	885	Insgesamt ist die Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch die Operationalisierung in der Datenbasis (Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten) unsicher. Im Abgleich mit dem Beschluss des G-BA zu einem vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2016 [20] und unter Berücksichtigung der gegenläufigen Effekte liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

a: Angabe des pU
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ibrutinib + Rituximab	Erwachsene mit Morbus Waldenström	100 009,54	Die Arzneimittelkosten für Ibrutinib + Rituximab sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat für Ibrutinib (3-mal 140 mg Hartkapseln anstatt 1-mal 420 mg Filmtablette) zur Verfügung steht. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ibrutinib + Rituximab an, die der pU nicht berücksichtigt.
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und gegebenenfalls von Vortherapien		patientenindividuell unterschiedlich	Der pU gibt keine Angaben zu Wirkstoffen, dem Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten an. Im Anwendungsgebiet zugelassen ist laut G-BA gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [21] bspw. die Kombination aus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron.
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Rituximab.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® (Stand August 2019) entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

- *Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)*
- *Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)*
- *Indiziert als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben*
- *Indiziert als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.*
- *Indiziert in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW*

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich Dosierung und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Anforderungen an die Dosierung/Einnahme und Behandlungsdauer:

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms beträgt 560 mg einmal täglich.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination beträgt 420 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis zur Behandlung des Morbus Waldenström beträgt 420 mg einmal täglich.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Bei der Anwendung von IMBRUVICA® in Kombination mit Anti-CD20-Therapien wird empfohlen, IMBRUVICA® vor Rituximab oder Obinutuzumab anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird.

IMBRUVICA® ist einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Kapseln/Tabletten im Ganzen mit Wasser schlucken. Kapseln/Tabletten weder öffnen, zerkleinern noch zerkauen. Nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft einnehmen. Bei Vergessen einer Dosis ist die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Fortsetzung des üblichen Einnahmeschemas am nächsten Tag. Keine zusätzliche Einnahme von Kapseln/Tabletten am Folgetag, um versäumte Dosis nachzuholen.

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition. Gleichzeitige Einnahme soll vermieden werden. Falls dennoch erforderlich, bei gleichzeitiger Einnahme Reduzierung von IMBRUVICA® auf 140 mg (starke Inhibitoren) bzw. 280 mg (mäßige Inhibitoren) oder Unterbrechung bis zu 7 Tage.

Bei Toxizitäten (hämatologisch, nicht hämatologisch): Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme siehe Fachinformation. Keine Dosisanpassung bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen; Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatinin überprüfen. Engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigere Dosierungen beachten, einschließlich Toxizitätsanzeichen. Nicht empfohlen bei schwerer Leberfunktionsstörung. Keine Daten zur Behandlung bei Vorliegen schwerer Herzerkrankungen. Keine Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen (mit und ohne Thrombozytopenie) beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA® einnehmen. Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko für schwerwiegende Blutungen. Auf Anzeichen und Symptome für Blutungen ist zu achten. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin-E-Präparate vermeiden. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit

Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Unterbrechung bei Leukostase und Maßnahmen wie Hydratation, Leukopherese. Überwachung auf Infektionsanzeichen, Fieber, Neutropenien. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen/Symptomen bei der Differentialdiagnose eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie in Betracht ziehen. Monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige kardiale Untersuchungen auf Vorhofflimmern, auch bei auftretender kardialer Symptomatik. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Überwachung auf Tumorlysesyndrom, nicht-melanozytärem Hautkrebs, Hepatitis-B-Reaktivierung, Hypertonie, indikative Symptome für interstitielle Lungenerkrankungen, entsprechende Maßnahmen falls erforderlich. Arzneimittelinteraktionen gemäß Fachinformation beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit und bis zu 3 Monate nach Therapieende. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während der Stillzeit. Geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018; 378(25): 2399-2410.
4. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Severns P, Xu L et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2018; 181(1): 77-85.
5. Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, Keezer A, Meid K, Dubeau TE et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol* 2019; 187(3): 356-363.
6. Garside J, Healy N, Besson H, Hermans R, MacDougall F, Lestelle D et al. PHEDRA: using real-world data to analyze treatment patterns and ibrutinib effectiveness in hematological malignancies. *J Comp Eff Res* 2018; 7(1): 29-38.
7. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1430-1440.
8. Roche. MabThera SC: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Morbus Waldenström (lymphoplasmocytisches Lymphom) [online]. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmocytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
10. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jager U, Dreyling M. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi155-vi159.
11. Janssen. Imbruvica 140 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Janssen. Imbruvica 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 20.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

13. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.01.2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/#tab/dossier>.
14. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM, Hunter ZR, Treon SP. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 2014; 123(25): 3999-4000.
15. Garal-Pantaler E, Pisch F. Versorgungsstudie Morbus Waldenström in der GKV. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, Universität Duisburg-Essen; 2015.
16. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3C3FC6EE106F5BB8385378CB3EFD4269.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1465381025276&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=starten.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
19. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib [online]. 21.07.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2019-B-012; Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung des Morbus Waldenström. 2019.

22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

23. Mundipharma. Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 25.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?