

## 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 <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien <sup>b</sup>

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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien <sup>b</sup>	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.