

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.05.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Der G-BA hat best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC werden Studien berücksichtigt, die einen Vergleich von Ruxolitinib mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten. Zusätzlich wird für den Studieneinschluss die Eignung der Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen der Dossierbewertung überprüft.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung ging eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie ein.

#### Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (COMFORT-I). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie, in der Ruxolitinib + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) oder Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF). Die Patienten mussten ein Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil aufweisen und nach Meinung des behandelnden Arztes resistent, refraktär oder intolerant gegenüber anderen, verfügbaren Therapieoptionen sein. Insgesamt wurden 309 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Ruxolitinib + BSC (155 Patienten) oder mit Placebo + BSC (154 Patienten) zugeteilt.

Die Primäranalyse wurde am 02.11.2010 durchgeführt, nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren (bzw. die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten). Nach der Primäranalyse wurden alle Patienten entblindet und konnten in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechseln. Eine 3-Jahres-Auswertung erfolgte am 25.01.2013, nachdem alle Patienten mindestens 144 Wochen behandelt worden waren. Um Langzeitdaten

zu Sicherheit und Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie erheben zu können, wurde die Studiendauer mit Amendment 4 des Studienprotokolls auf 5 Jahre verlängert. Die Studie wird voraussichtlich im Juni 2015 beendet.

Das Verzerrungspotenzial der COMFORT-I-Studie wurde auf Studienebene als niedrig bewertet, sodass grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden konnten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Therapiewechslern zu den herangezogenen Auswertungszeitpunkten als hoch eingestuft. Für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um  $\geq 50\%$ ) wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingeschätzt, da im Placebo + BSC-Arm deutlich mehr Patienten aufgrund von fehlenden Werten als Non-Responder klassifiziert wurden. Allerdings zeigten Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung, dass der resultierende Effekt in seiner Größenordnung durch den differenziellen Anteil fehlender Werte in beiden Gruppen nicht wesentlich infrage gestellt wird, sodass das hohe Verzerrungspotenzial insgesamt nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führt. Bei den restlichen, berücksichtigten Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet.

### ***Mortalität (Gesamtüberleben)***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden mehrere Auswertungszeitpunkte herangezogen, die teils statistisch nicht signifikant waren bzw. teils signifikante Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib zeigten. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

### ***Morbidität***

#### *MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ )*

Für den Endpunkt zur Symptomatik der Myelofibrose (MFSAF v2.0, Verbesserung des TSS um  $\geq 50\%$ ) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ruxolitinib + BSC. Auf Basis der COMFORT-I-Studie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

#### *Leukämische Transformation*

Für den Endpunkt leukämische Transformation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

#### *EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)*

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomatik vor, da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen mit ca. 20 % zu groß ist, um daraus

aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität)*

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen mit ca. 20 % zu groß ist, um daraus aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Gesamtraten SUE, schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE*

Die Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten werden aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse insgesamt als nicht interpretierbar angesehen. Da allerdings die absoluten Unterschiede zwischen den UE-Gesamtraten nicht sehr groß waren und die Erfassung von Symptomen insbesondere im Placebo + BSC-Arm auftrat, kann insgesamt ein größerer Schaden von Ruxolitinib auch nicht ausgeschlossen werden.

#### *Anämie (SUE)*

Für den Endpunkt Anämie (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

#### *Blutungen (SMQ)*

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

#### *Erkrankungen des Nervensystems (SOC)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Ruxolitinib, jedoch ist die Effektstärke lediglich geringfügig. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben ausschließlich positive Effekte. In der Endpunktkategorie Morbidität (MFSAF v2.0 [Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um  $\geq 50$  %]) liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. In der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für die Endpunkte auf der Schadenseite ergibt sich das Problem, dass die Auswertungen zu den UE-Gesamtraten aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung insgesamt als nicht interpretierbar angesehen werden. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Ruxolitinib lässt sich nicht völlig ausschließen. Allerdings ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen Schaden in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Dies ist insbesondere durch die Größe des Effekts auf der Nutzenseite für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um  $\geq 50$  %) begründet, der die deutliche Verbesserung der belastenden Symptomatik der Grunderkrankung zeigt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ruxolitinib.

Tabelle 2: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose	BSC <sup>b</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: best supportive care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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