

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 08.04.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.

Der G-BA hat für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien, gegebenenfalls auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU schließt sich zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an, allerdings umfasst diese aus seiner Sicht auch zulassungsüberschreitende Therapieoptionen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (RESPONSE). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische offene, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, aufgenommen. Insgesamt wurden 222 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 110 Patienten in die Ruxolitinib-Gruppe und 112 in die Kontrollgruppe (beste verfügbare Therapie [BAT]). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine BAT als Monotherapie nach Maßgabe des Arztes, sie wurde vom Arzt nach der Randomisierung in die Kontrollgruppe individuell für jeden Patienten festgelegt. In dem BAT-Arm erhielten 83 von 112 Patienten (ca. 75 %) eine zulassungskonforme Therapie mit Hydroxyurea oder wurden beobachtet. 28 von 112 Patienten (ca. 25 %) wurden zulassungsüberschreitend behandelt. Der pU legt neben Auswertungen der Gesamtpopulation auch Auswertungen vor, bei denen nur die zulassungskonform behandelten Patienten des Kontrollarms bzw. nur die zulassungsüberschreitend behandelten Patienten des Kontrollarms berücksichtigt wurden. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten. Das Ergebnis in der Gruppe der zulassungskonform behandelten Patienten war dabei jeweils kongruent zur qualitativen Aussage auf Basis der Gesamtpopulation (Anhaltspunkt bzw. kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden). Die Auswertung für die Nutzenbewertung erfolgte zu

Behandlungswoche 32. Zu diesem Zeitpunkt war die Beobachtungsdauer unter der zugewiesenen Behandlung in den beiden Studienarmen noch vergleichbar.

Ab Behandlungswoche 32 war bei Nichterreichen des primären Endpunkts der Studie ein Wechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe erlaubt. Patienten der Interventionsgruppe durften nicht in die Kontrollgruppe wechseln, aber die Ruxolitinib-Therapie unterbrechen. Neben dem primären Endpunkt wurden in der Studie die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen untersucht.

Für die Patienten der Kontrollgruppe endet die Studie nach 80 Wochen, während die Patienten der Interventionsgruppe und die Patienten der Kontrollgruppe, die in die Ruxolitinib-Gruppe gewechselt sind, bis Woche 256 weiterbehandelt werden. Die Studie endet voraussichtlich im Januar 2019.

Das Verzerrungspotenzial der Studie RESPONSE wurde auf Studienebene für den Datenschnitt nach 32 Wochen als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (PGIC), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Pruritus, Muskelspasmen und Dyspnoe wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Bei den restlichen berücksichtigten Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Davon unabhängig ist aufgrund der großen Anzahl nicht zulassungskonform behandelter Patienten die Aussagesicherheit insgesamt gering, deshalb können grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Bis zur Behandlungswoche 32 trat in der Studie RESPONSE kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Thromboembolische Ereignisse

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transformation der Erkrankung

Für den Endpunkt Transformation der Erkrankung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt **Fatigue** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Das 95 %-KI für Hedges' g lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Für die Endpunkte **Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen** und **Appetitlosigkeit** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte **Übelkeit / Erbrechen, Obstipation** und **Diarrhö** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (PGIC)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte **allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität** und **körperliche Funktion** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Das 95 %-KI für Hedges' g lag jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Für die Endpunkte **emotionale Funktion, kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte **SUE** und **schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Für den Endpunkt **Abbruch wegen UE** liegen keine interpretierbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt **Pruritus** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Muskelspasmen** und **Dyspnoe** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Insgesamt ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie.

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 ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie für die Endpunkte Fatigue (EORTC QLQ-C30 Symptomskala), Gesundheitszustand (PGIC), allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskala). Für die Nebenwirkungen Dyspnoe und Muskelspasmen ergeben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie.

Aufgrund des großen Anteils der nicht zulassungskonform behandelten Patienten können aus der RESPONSE-Studie nur nicht quantifizierbare Effekte abgeleitet werden.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einer Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Tabelle 2: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) sind.	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Rethera- pie mit Hydroxyurea infrage.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

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