

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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 – Ruxolitinib  
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 15. Oktober 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	10
4. Verfahrensablauf .....	10

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Ruxolitinib wurde am 15. September 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 7. März 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V beschlossen. In seiner Sitzung am 6. November 2014 hat der G-BA über die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V beschlossen.

Am 11. März 2015 hat Ruxolitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. April 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ruxolitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „Jakavi<sup>®</sup> ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und eines vom IQWiG erstellten Addendums getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ruxolitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ruxolitinib (Jakavi®) gemäß Fachinformation<sup>2</sup>:

Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Fachinformation Jakavi®, Stand: April 2015

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. In der Indikation Polycythaemia vera liegt in Deutschland lediglich für Hydroxyurea (synonym Hydroxycarbamid) eine Zulassung vor.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die Phlebotomie sowie im Einzelfall auch eine Splenektomie, Milzbestrahlung oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. Die früheren Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Ruxolitinib beziehen sich auf ein anderes Anwendungsgebiet.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die gängige Therapie zur Absenkung eines erhöhten Hämatokrit-Werts besteht in der Phlebotomie und, insbesondere wenn ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse vorliegt, in der zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea. Tritt eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea auf, so ist es in Abhängigkeit des spezifischen Intoleranz- oder Resistenzkriteriums in vielen Fällen möglich, die Therapie mit Hydroxyurea nach temporärer Unterbrechung wieder aufzunehmen oder mit einer niedrigeren Dosis fortzuführen, gegebenenfalls in Kombination mit Phlebotomien. Um Unterbrechungen in der Hydroxyurea-Therapie zu überbrücken, ist es möglich, mit der Anwendung von Phlebotomien zu beginnen oder deren Häufigkeit zu erhöhen. In Abhängigkeit patientenindividueller Krankheitscharakteristika und gegebenenfalls ergänzend zur medikamentösen Therapie können auch Bestrahlungen der Milz angezeigt sein.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Indikation Polycythaemia vera wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die pivotale RESPONSE-Studie vorgelegt.

In diese multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudie wurden insgesamt 222 Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, im Verhältnis 1:1 eingeschlossen.

In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib gegenüber BAT (Best-Available-Therapy) untersucht. Die Patienten im Interventionsarm erhielten entsprechend der Fachinformation in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit eine Dosierung zwischen 5 mg und 25 mg Ruxolitinib zweimal täglich. Im Vergleichsarm standen dem behandelnden Studienarzt mehrere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, aus denen die für den Patienten individuell indizierte Therapie ausgewählt werden sollte. Etwa 75 % der Patienten wurden beobachtet oder mit Hydroxyurea behandelt; 25 % der Patienten

wurden mit den in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffen Interferon  $\alpha$ , Anagrelid, Pipobroman, Thalidomid oder Lenalidomid behandelt.

Aderlass (Phlebotomie) war als Begleittherapie vorgesehen, wenn ein Hämatokrit-Wert über 45 % festgestellt wurde und gegenüber Studieneinschluss um mindestens 3 % angestiegen war, beziehungsweise unabhängig vom Ausgangswert bei einem Hämatokrit-Wert von mindestens 48 %.

Im Rahmen der Studie erhobene Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, thromboembolische Ereignisse, der allgemeine Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse. Symptome der Erkrankung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erfasst.

Die primäre Datenanalyse erfolgte am 15.01.2014 nachdem die Patienten mindestens 48 Wochen behandelt wurden. Ab Behandlungswoche 32 konnten die Patienten im Vergleichsarm jedoch in den Interventionsarm wechseln, sofern der primäre Studienendpunkt, die Hämatokritkontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 %, nicht erreicht wurde. Circa 86 % der Patienten im Vergleichsarm wechselten ab Woche 32 in den Ruxolitinib-Arm. Aufgrund des hohen Crossover-Anteils wurden post-hoc Auswertungen zu Woche 32 durchgeführt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der RESPONSE-Studie können trotz des hohen Anteils nicht-zulassungskonform behandelter Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, weil Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen und sich in der Größe der Effekte nicht wesentlich unterscheiden.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

##### **Mortalität**

###### *Gesamtüberleben*

In der RESPONSE-Studie traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf. In Anbetracht des langsamen Verlaufs der Erkrankung und der kurzen Beobachtungsdauer ist die Aussagekraft der Studie zu diesem Endpunkt limitiert. Da überdies bereits ab Woche 32 ein Großteil der Studienpatienten im Vergleichsarm in den Ruxolitinib-Arm wechselten, ist auch die Aussagekraft der Ergebnisse, die zu späteren Zeitpunkten erhoben wurden, äußerst begrenzt. Daher können die Ergebnisse der späteren Erhebungszeitpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

In der Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

##### **Morbidität**

###### *Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie*

Hinsichtlich der Einzelkomponente „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ des kombinierten, primären Studienendpunkts „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$ “ lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (60 % vs. 19,6 %; RR: 2,70; 95 %-KI: [1,87; 3,90];  $p < 0,001$ ).

Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und die dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten

Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert.

Im Stellungnahmeverfahren wurde auf eine publizierte randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera verwiesen, in der bei einem Hämatokrit-Zielwert von < 45 % im Vergleich zu einem Hämatokrit-Zielwert von 45 – 50 % signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle und thromboembolischen Ereignisse auftraten<sup>3</sup>.

Die Ergebnisse dieser Studie reichen allerdings noch nicht aus, den in der RESPONSE-Studie erhobenen Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ als Surrogat für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ heranzuziehen.

#### *Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35$ %*

Durch die Behandlung mit Ruxolitinib konnte das Milzvolumen in der RESPONSE-Studie bei einem signifikant höheren Anteil an Patienten um mindestens 35 % reduziert werden (38,2 % vs. 0,9 %; RR: 42,76; 95 %-KI: [5,99; 305,31];  $p < 0,001$ ).

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität ist patientenrelevant.

#### *Thromboembolische Ereignisse*

Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wurde in der RESPONSE-Studie über den SMQ<sup>4</sup>-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ operationalisiert.

Zu Woche 32 lag zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR: 0,17; 95 %-KI: [0,02; 1,37];  $p = 0,120$ ).

#### *Transformation der Erkrankung*

Eine Transformation der Erkrankung lag vor, wenn ein Übergang in eine akute Leukämie oder Myelofibrose festgestellt wurde. Im Ruxolitinib-Arm trat dieses Ereignis bei drei Patienten, im Vergleichsarm bei einem Patienten auf. Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen ist nicht statistisch signifikant (RR: 3,03; 95 %-KI: [0,32; 28,66];  $p = 0,326$ ).

#### *Gesundheitszustand (PGI-C)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels des patientenberichteten Fragebogens „Patients Global Impression of Change“ erhoben. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib. Zu Woche 32 berichteten insgesamt 91,5 % der Patienten im Ruxolitinib-Arm einen verbesserten Gesundheitszustand (sehr viel besser oder viel besser oder wenig besser), gegenüber 35,9 % der Patienten im Vergleichsarm. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands (wenig schlechter oder viel schlechter) wurde von 1,1 % (Ruxolitinib-Arm) beziehungsweise 18,5 % (Vergleichsarm) der Patienten berichtet.

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

Hinsichtlich der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 lagen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Appetitlosigkeit vor. Für diese Endpunkte erreichten in der Responderanalyse signifikant mehr Patienten zu Woche 32 eine relevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte.

---

<sup>3</sup> Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013 Jan 3; 368(1):22-33.

<sup>4</sup> Standardized MedDRA Query

Hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Die Nebenwirkung „Dyspnoe“ trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.

Zusammenfassend liegt für die Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es zeigten sich Vorteile durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch den höheren Anteil von Patienten, die eine Hämatokrit-Kontrolle mit dadurch bedingter Phlebotomiefreiheit und/oder eine Reduktion des Milzvolumens um mehr als 35 % verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome erreichten. Darüber hinaus zeigte sich eine Verbesserung der Morbiditätseindpunkte Fatigue und Appetitlosigkeit. Insgesamt wird damit für die Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der RESPONSE-Studie mittels der Funktionsskalen und der Skala zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands lag zum Erhebungszeitpunkt Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (RR: 3,53; 95 %-KI: [2,12; 5,88];  $p < 0,001$ ).

Auch für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ ergab die Responderanalyse statistisch signifikante und relevante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib (RR: 3,36; 95 %-KI: [1,74; 6,48];  $p < 0,001$ ).

In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt sowohl für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ als auch für die Skala zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des EORTC-QLQ-C30 ein Vorteil von Ruxolitinib vor. Die Vorteile von Ruxolitinib in der Endpunktkategorie Lebensqualität stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für die Patienten dar, insbesondere eine spürbare Linderung der Erkrankung. Somit ist eine Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ gerechtfertigt.

### **Nebenwirkungen**

Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

Eine Dyspnoe trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (10,0 % vs. 1,8 %; RR: 5,55; 95 %-KI: [1,26; 24,46];  $p = 0,010$ ). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse zum Symptom Dyspnoe, die mittels des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, einen Vorteil von Ruxolitinib. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.

Für Muskelspasmen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ruxolitinib vor (11,8 % vs. 4,5 %; RR: 2,62; 95 %-KI: [0,97; 7,11];  $p = 0,049$ ).

Hinsichtlich der Gesamtraten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE<sup>5</sup>-Grad 3 oder 4) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm vor. Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Therapie im Vergleichsarm, im Gegensatz zum Interventionsarm, verändert werden konnte, ohne dass dies als Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfasst wurde.

Zusammenfassend werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

## **Fazit**

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

Vorteile von Ruxolitinib zeigten sich in der Endpunktkategorie Morbidität durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch eine Verringerung von Phlebotomien aufgrund einer verbesserten Hämatokrit-Kontrolle, durch die Reduktion des Milzvolumens verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, durch eine Verbesserung der Morbiditätsendpunkte Fatigue und Appetitlosigkeit sowie in der Endpunktkategorie Lebensqualität in Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die körperliche Funktion.

Aufgrund der kurzen Studiendauer fehlen jedoch Langzeitdaten zu den für die Patienten relevanten thromboembolischen Ereignissen, zur kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Der Nutzenbewertung liegt mit der RESPONSE-Studie nur eine Studie zugrunde. Aufgrund des offenen Studiendesign sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.

Im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie wurden 25 % der Patienten im Rahmen der Best-Available-Therapy mit Arzneimitteln behandelt, die in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen sind und nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden. Da Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu den bewertungsrelevanten Endpunkten in der Studienpopulation die zulassungskonform

---

<sup>5</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

behandelt wurde und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen, kann die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine stratifizierte Zuteilung der Patienten zur Subgruppe der zulassungskonform behandelten und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch nicht. Die Randomisierung ist für die Sensitivitätsanalyse aufgehoben und es kann nicht gewährleistet werden, dass die grundlegenden Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur zulassungskonform behandelten Subpopulation können daher nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind infolge dessen mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz der Polycythaemia vera sowie aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jakavi<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ruxolitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002464/WC500133223.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ruxolitinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. September 2015).

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die Kosten der Phlebotomie sind nicht bezifferbar, da eine gesonderte Abrechnung der ambulanten Behandlung nicht vorgesehen ist.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der Polycythaemia vera hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z.B. großes Blutbild) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Januar 2015, eingegangen am 22. Januar 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. Februar 2015 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. März 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 8. April 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. April 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ruxolitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juli 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 25. August 2015 statt.

Mit Schreiben vom 26. August 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. September 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. August 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. September 2015 15. September 2015 29. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	15. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken