



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

Vom 7. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT. Monat JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ruxolitinib wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Ruxolitinib

Beschluss vom: 7. März 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ruxolitinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel, § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel, § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten ¹:

Studie	Ruxolitinib		Kontrolle (Placebo bzw. BAT)		Intervention vs. Kontrolle	
Mortalität						
Gesamtüberleben ^{2,3}						
Studie	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
COMFORT I nach 24 Wochen	155	10 (6,5%)	154	14 (9,1%)	0,67 (0,30 - 1,50)	0,33
COMFORT II nach 48 Wochen	146	6 (4,1%)	73	4 (5,5%)	0,70 (0,20 - 2,49)	0,58

Studie	Ruxolitinib		Kontrolle (Placebo bzw. BAT)		Intervention vs. Kontrolle	
Morbidität						
Milzvolumenreduktion ^{3,4,5}						
Primärer Endpunkt: Anzahl der Patienten mit einem Milzvolumenrückgang $\geq 35\%$						
Studie	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
COMFORT I nach 24 Wochen	155	65 (41,9%)	153	1 (0,7%)	OR: 134,4 (17,97-1005)	< 0,0001
COMFORT II nach 24 Wochen	144	46 (31,9%)	72	0 (0%)	k.A.	< 0,0001
COMFORT II nach 48 Wochen	144	41 (28,5%)	72	0 (0%)	k.A.	< 0,0001
Mediane prozentuale Milzvolumenänderung gegenüber Studienbeginn						
Studie	N	Ausgangswert/ Veränderung (%); Median [min; max]	N	Ausgangswert/ Veränderung (%); Median [min; max]	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
COMFORT I Ausgangswert	155	2.597,7 ml [478; 7.462]	154	2.566,3 ml [521; 8.881]		
COMFORT I nach 24 Wochen	139	- 33%; [- 75,9; + 25,1]	106	+ 8,5%; [- 46,4; + 48,8]	k.A.	k.A.
COMFORT II Ausgangswert	146	2.407,6 ml (451; 7.765)	73	2.317,9 ml [728; 7.701]		
COMFORT II nach 24 Wochen	125	- 27,5%; [- 71,2; 36,9]	45	+ 5,1%; [- 33,3; 29,7]	k.A.	< 0,0001
COMFORT II nach 48 Wochen	98	- 28,3%; [- 78,6; 14,7]	34	+ 8,5%; [- 20,0; 32,9]	k.A.	< 0,0001
Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, Version 2.0 (MFSAF v2.0) ^{4,5,6}						
Mittlere absolute Änderung gegenüber Studienbeginn						
COMFORT I (nach 24 Wochen; 0 = nicht vorhanden bis 10 = schlimmstmöglich):						
Studie; Einzelsymptome	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
Gesamt (ohne Inaktivität)	131	3,0 Punkte; - 1,4 [- 47,8%]	105	2,8 Punkte; + 0,5 [+ 19,3%]	k.A.	k.A.
Nachtschweiß/ Hitzegefühl	131	2,7 Punkte (2,5); - 1,3 Punkte (2,2)	105	2,4 Punkte (2,1); + 0,4 Punkte (1,9)	k.A.	< 0,0001
Juckreiz	131	2,2 Punkte (2,1); - 1,3 Punkte (2,3)	105	2,3 Punkte (2,5); + 0,4 Punkte (2,4)	k.A.	< 0,0001
Oberbauch- beschwerden	131	3,7 Punkte (2,2); - 1,8 Punkte (2,2)	105	3,4 Punkte (2,4); + 0,6 Punkte (2,1)	k.A.	< 0,0001
Schmerzen unter den Rippen	131	2,7 Punkte (2,3); - 1,4 Punkte (2,1)	105	2,5 Punkte (2,5); + 0,4 Punkte (2,3)	k.A.	< 0,0001

Studie	Ruxolitinib		Kontrolle (Placebo bzw. BAT)		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)	131	3,7 Punkte (2,2); - 1,8 Punkte (2,2)	105	3,3 Punkte (2,2); + 0,7 Punkte (2,3)	k.A.	< 0,0001
Knochen- und Muskelschmerzen	131	3,0 Punkte (2,5); - 1,0 Punkte (2,1)	105	2,7 Punkte (2,4); + 0,7 Punkte (1,9)	k.A.	< 0,0001
Inaktivität ⁷	131	3,8 Punkte (2,6); - 1,2 Punkte (1,9)	105	3,7 Punkte (2,4); + 0,6 Punkte (2,3)	k.A.	< 0,0001
Fatigue als Einzelsymptom (EORTC QLQ-C30) ^{4,5}						
COMFORT II (mittlerer Ausgangswert, Wert nach 24/48 Wochen; Abnahme = Verbesserung)						
Fatigue nach 24 Wochen nach 48 Wochen	146 98 69	44,4 (27,6); - 8,1 (23,26); - 12,8 (28,57)	73 39 28	51,2 (28,7); - 1,0 (23,57); + 0,4 (25,39)	k.A.	k.A.
Lebensqualität						
COMFORT I	Aufgrund der Imbalancen zwischen den Studienarmen sind die Ergebnisse zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nicht valide beurteilbar.					
COMFORT II	Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) sind die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht valide beurteilbar.					
Nebenwirkungen ^{4,8}						
Studie	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
UE						
COMFORT I	155	151 (97,4%)	151	148 (98,0%)	k.A.	k.A.
COMFORT II	146	145 (99,3%)	73	66 (90,4%)	k.A.	k.A.
SUE						
COMFORT I	155	43 (27,7%)	151	53 (35,1%)	k.A.	k.A.
COMFORT II	146	44 (30,1%)	73	21 (28,8%)	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4						
COMFORT I	155	73 (47,1%)	151	67 (44,4%)	k.A.	k.A.
COMFORT II	146	63 (43,2%)	73	18 (24,7%)	k.A.	k.A.
Therapieabbrüche aufgrund UE						
COMFORT I	155	17 (11,0%)	151	16 (10,6%)	k.A.	k.A.
COMFORT II	146	12 (8,2%)	73	6 (8,2%) ⁹	k.A.	k.A.

Studie	Ruxolitinib		Kontrolle (Placebo bzw. BAT)		Intervention vs. Kontrolle	
UE, die zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie führten						
COMFORT I	155	62 (40,0%) ⁹	151	14 (9,3%) ⁹	k.A.	k.A.
COMFORT II	146	92 (63,0%)	73	11 (15,1%)	k.A.	k.A.
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse						
Thrombozytopenie (MedDRA-Preferred Term)						
COMFORT I alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-4	155	53 (34,2%) 13 (8,4%)	151	14 (9,3%) 3 (2,0%)	k.A.	k.A.
COMFORT II alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-4	146	65 (44,5%) 11 (7,5%)	73	6 (9,6%) 3 (4,1%)	k.A.	k.A.
Anämie (MedDRA-Preferred Term)						
COMFORT I alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-4	155	48 (31,0%) 24 (15,5%)	151	21 (13,9%) 87 (4,6%)	k.A.	k.A.
COMFORT II alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-4	146	60 (41,1%) 9 (12,3%)	73	9 (12,3%) 3 (4,1%)	k.A.	k.A.
Blutungen (MedDRA-Preferred Term "Ekchymose" oder Blutungsereignisse)						
COMFORT I Ekchymose Blutungsereignisse	155	29 (18,7%) 17 (11,0%) davon 6 SUE	151	14 (9,3%) 13 (8,6%) davon 5 SUE	k.A.	k.A.
COMFORT II Ekchymose Blutungsereignisse	146	2 (1,4%) k.A.	73	0 (0%) k.A.	k.A.	k.A.
Infektionen (SOC "Infections and Infestations")						
COMFORT I alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-5	155	59 (38,1%) 13 (8,4%)	151	64 (42,4%) 11 (7,3%)	k.A.	k.A.
COMFORT II alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-4	146	93 (63,7%) 19 (13,0%)	73	32 (43,8%) 3 (4,1%)	k.A.	k.A.

Verwendete Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30 = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten, FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy, k.A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR = Odds Ratio, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung, SOC = [MedDRA-]System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA (Dossier, Studien COMFORT I und COMFORT II) und dem EPAR.

² Todesfälle jeglicher Ursache.

³ Intention-To-Treat(ITT)-Auswertung.

⁴ Ohne Crossover-Patienten (bei Nebenwirkungen gilt dies nur für therapievergleichende Auswertungen)

⁵ Es werden nur die Patienten betrachtet, für die auch ein Wert zu Studienbeginn (Ausgangswert) vorlag

⁶ Dieser Endpunkt wurde in der COMFORT II-Studie nicht erhoben

⁷ Das Einzelsymptom Inaktivität ist nicht Teil des Total-Symptom-Scores (TSS). Es wurde einzeln ausgewertet und bei den Einzelsymptomen dargestellt.

⁸ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

⁹ Daten aus dem Studienbericht (Angaben im Dossier weichen vom Studienbericht ab)

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

Zielpopulation: bis zu ca. 1.600 Patienten

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® (Wirkstoff: Ruxolitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15.01.2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf

Seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) werden im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Myelosuppression, Infektionen und Blutungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über das erhöhte Risiko für Blutungen und für Infektionen zu informieren und sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder von Infektionen hin zu beobachten.

Die Behandlung sollte nach 6 Monaten entsprechend der Fachinformation beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist. Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sich ihre Milz um $\geq 40\%$ (Milzlänge) oder $\geq 25\%$ (Milzvolumen) im Vergleich zum Ausgangswert vergrößert hat und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ruxolitinib soll durch einen in der Anwendung onkologischer Arzneimittel und in diesem Krankheitsbild erfahrenen Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ruxolitinib	2 x täglich, Tabletten, oral	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten/Kapseln) ¹³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Kapseln)
Ruxolitinib	20 mg ¹⁴	60	730

¹³ Jeweils größte Packung.

¹⁴ Die höchste Wirkstärke beträgt 20 mg; die durchschnittliche Tagesdosis 40 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹⁵)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ruxolitinib	5.082,25 €	4.424,23 € [2,05 € ¹⁶ ; 655,97 € ¹⁷]

¹⁵ Größte Packung (60 Tabletten).

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 01.02.2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ruxolitinib	53.831,78 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. März 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken