



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 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 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 20. November 2014 (BAnz AT 02.12.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ruxolitinib in der Bekanntmachung der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2013 (BAnz AT 10.04.2013 B5) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ruxolitinib wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Ruxolitinib

Beschluss vom: 6. November 2014

In Kraft getreten am: 6. November 2014

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit primärer Myelofibrose oder Post-Polycythämia-vera-Myelofibrose sind die Voraussetzungen zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zu prüfen. Kommt die allogene Stammzelltransplantation nicht als Therapieoption infrage, erfolgt die Behandlung, wie auch die Behandlung der Post-Essentiellen-Thrombozythämie-Myelofibrose symptomorientiert palliativ.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ruxolitinib zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Ergebnisse der Studie COMFORT-I nach Endpunkten¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib + BSC		BSC		Ruxolitinib + BSC vs. BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben	155		154		
Primäranalyse ^b (02.11.2010)		n. e.		n. e.	0,67 [0,30; 1,50] 0,327
3-Jahresauswertung ^c (25.01.2013)		n. e.		n. e.	0,69 [0,46; 1,03] 0,067
Interimsanalyse ^d (01.03.2011)		n. e.		n. e.	0,50 [0,25; 0,98] 0,040
Interimsanalyse ^e (05.04.2013)		n. e.		n. e.	0,67 [0,45; 1,00] 0,047
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Morbidität					
Milzvolumenreduktion (Anzahl Patienten mit einer Reduktion \geq 35 %)	155	65 (41,9)	153	1 (0,7)	64,2 [9,0; 456,6] < 0,0001
MFSAF v2.0 (Verbesserung TSS \geq 50 %)	148	68 (45,9)	152	8 (5,3)	8,7 [4,3; 17,5] < 0,001 ^f
	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	
Einzelsymptome MFSAF v2.0 (0 = nicht vorhanden bis 10 = schlimmstmöglich)					
Gesamt (ohne Inaktivität)	131	3,0 Pkte.; -1,4 [-47,8 %]	105	2,8 Pkte.; +0,5 [+19,3 %]	k. A.
Nachtschweiß/ Hitzegefühl	131	2,7 Pkte. (2,5); -1,3 Pkte. (2,2)	105	2,4 Pkte. (2,1); +0,4 Pkte. (1,9)	

¹ Daten der Studie COMFORT-I aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-17), Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers, Zwischenanalysen und Studienberichten

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib + BSC		BSC		Ruxolitinib + BSC vs. BSC
Juckreiz	131	2,2 Pkte. (2,1); -1,3 Pkte. (2,3)	105	2,3 Pkte. (2,5); +0,4 Pkte. (2,4)	
Oberbauch- beschwerden	131	3,7 Pkte. (2,2); -1,8 Pkte. (2,2)	105	3,4 Pkte. (2,4); +0,6 Pkte. (2,1)	
Schmerzen unter den Rippen	131	2,7 Pkte. (2,3); -1,4 Pkte. (2,1)	105	2,5 Pkte. (2,5); +0,4 Pkte. (2,3)	
Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)	131	3,7 Pkte. (2,2); -1,8 Pkte. (2,2)	105	3,3 Pkte. (2,2); +0,7 Pkte. (2,3)	
Knochen- und Muskelschmerzen	131	3,0 Pkte. (2,5); -1,0 Pkte. (2,1)	105	2,7 Pkte. (2,4); +0,7 Pkte. (1,9)	
Inaktivität ^g	131	3,8 Pkte. (2,6); -1,2 Pkte. (1,9)	105	3,7 Pkte. (2,4); +0,6 Pkte. (2,3)	
Leukämische Transformationen	155	2 (1,3)	151	0 (0)	4,87 [0,24; 100,64] 0,209 ^h
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	keine verwertbaren Daten				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwertdiff. [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 ² (Lebensqualität)					
Allgemeiner Gesundheitszustand	146	11,10 (26,37)	143	-5,20 (23,40)	16,30 [10,55; 22,05] 0,65 [0,42; 0,89]
Körperliche Funktion	147	7,80 (18,95)	144	-5,40 (18,17)	13,20 [8,93; 17,47] 0,71 [0,47; 0,95]
Rollenfunktion	147	4,60 (30,77)	142	-12,40 (31,29)	17,00 [9,84; 24,16] 0,55 [0,31; 0,78]
Emotionale Funktion	147	7,90 (21,42)	142	-1,00 (20,69)	8,90 [4,05; 13,75]

² LOCF-Auswertung; Modell mit zufälligen Effekten (DerSimonian und Laird)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib + BSC		BSC		Ruxolitinib + BSC vs. BSC
	N	Patients mit Ereignissen n (%)	N	Patients mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
					0,42 [0,19; 0,65]
Kognitive Funktion	146	1,80 (19,19)	142	-2,00 (21,33)	3,80 [-0,89; 8,49] 0,19 [-0,04; 0,42]
Soziale Funktion	146	8,40 (26,14)	143	-11,70 (29,21)	20,10 [13,70; 26,50] 0,72 [0,49; 0,96]
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse	keine verwertbaren Daten				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	keine verwertbaren Daten				
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten				
Anämie (SUE)	155	5 (3,2)	151	3 (2,0)	1,62 [0,39; 6,68] 0,511 ^c
Blutungen (SMQ)	155	51 (32,9)	151	38 (25,2)	1,31 [0,92; 1,87] 0,140 ^c
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	155	57 (36,8)	151	36 (23,8)	1,54 [1,08; 2,19] 0,014 ^c
<p>^a nach Logrank-Test, stratifiziert nach Risikogruppe ^b alle Pat. 24 Wochen und 50 % Pat. 36 Wochen behandelt ^c alle Pat. mind. 144 Wochen behandelt ^d nicht a priori geplante Interimsanalyse ^e nicht a priori geplante Interimsanalyse ^f nach Chi-Quadrat-Test ^g nicht Teil des Gesamtscores ^h nach CSZ-Methode (unbedingt exakter Test)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SD: standard deviation (Standardabweichung); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Anzahl: ca. 1 600 - 5 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jakavi® (Wirkstoff: Ruxolitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. September 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf

Seitens der 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ruxolitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ³ (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ruxolitinib	20 mg ⁴	56 Stück	730
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ruxolitinib	3 536,30 ⁶ €	3 534,50 € [1,80 € ⁷]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

³ Jeweils größte Packung

⁴ Die höchste Wirkstärke beträgt 20 mg; die durchschnittliche Tagesdosis 40 mg

⁵ Größte Packung (56 Stück)

⁶ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ruxolitinib	46 074,73 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. November 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken