

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**

Vom 7. März 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf.....	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel, §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel, § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und das Arzneimittel damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ruxolitinib ist der 15. September 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Verfo am 15. Juni 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ruxolitinib zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Dezember 2012 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Absatz 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei 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

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse zweier Zulassungsstudien "COMFORT I" und "COMFORT II" vor, sowie der die Zulassung unterstützenden Studie INCB18424-251 (Proof-Of-Concept-Study). Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib werden die Studien COMFORT I und COMFORT II zugrunde gelegt. Bei der COMFORT I-Studie handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie. COMFORT II ist eine randomisierte, zweiarmige, offene, (aktiv) kontrollierte Phase-III-Studie. In den Prüfarmen wurde Ruxolitinib jeweils in Dosierungen zwischen 30 und 50 mg täglich gegeben. Im Vergleichsarm der COMFORT II-Studie wurde die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie (Best Available Therapie, BAT) angewendet. Dies war bei 24 Patienten (32,9 %) keine medikamentöse Behandlung ("Nichtbehandlung") und bei den übrigen 49 Patienten (67,1 %) vorwiegend Hydroxycarbamid (34 Patienten) und/oder Glucocorticoide (12 Patienten) als medikamentöse Behandlung. Primärer Endpunkt war in beiden Studien

der Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um mindestens 35 % nach 24 (COMFORT I) bzw. 48 Wochen (COMFORT II) Behandlungsdauer. Vor diesem Zeitpunkt war ein Wechsel vom Vergleichs- in den Prüfarm (Crossover) nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich; danach für alle Patienten.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib wie folgt bewertet:

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 liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

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 gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidität“) erreicht wird.

Mortalität

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in beiden Zulassungsstudien als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Studien waren nicht dafür ausgelegt und die Patientenzahlen reichen nicht aus, Unterschiede im Gesamtüberleben zu zeigen. Zum Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunkts liegt für keine der Studien ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor.

Nach diesem Zeitpunkt war für alle Patienten der Vergleichsarme ein Wechsel zu Ruxolitinib möglich (Crossover). In der Nachbeobachtungszeit wurden Daten zum Gesamtüberleben zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und explorativ ausgewertet (COMFORT I: geplant nach median 51 Wochen, sowie ungeplant nach median 102 Wochen; COMFORT II: geplant nach median 61 Wochen, zum Data-Cutoff Juni 2011, sowie ungeplant nach median 112 Wochen). Die hierzu vorgelegten Intention-To-Treat(ITT)-Auswertungen zeigen für die COMFORT I-Studie und zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung auch für die COMFORT II-Studie statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib, weisen jedoch aufgrund zahlreicher Limitationen (z.B. hohe Crossover-Rate zu Ruxolitinib, hohe Lost-to-Follow-Up-Rate, unklare Zensierung) bei geringer statistischer Aussagekraft ein hohes Verzerrungspotential auf. Auch die im Rahmen des Anhörungsverfahrens vom Unternehmer eingereichten zusätzlichen Auswertungen zum Gesamtüberleben (Sirulnik et al. 2013)* führten nicht zu einer Unterstützung der Aussagekraft der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. In der nachgereichten Auswertung differieren die Kurvenverläufe der Kaplan-Meier-Analyse erst am Ende der Beobachtungsperiode nachdem in beiden Gruppen zahlreiche Patientendaten zensiert wurden. Ob die Patienten prognostisch in der Nachbeobachtungsphase noch vergleichbar sind, kann nicht beurteilt werden. Es handelt sich um eine explorative Auswertung der Extensionsphase einer randomisierten kontrollierten Studie, deren randomisierte

* Sirulnik A, Mendelson E, Stalbovskaya V, Squier P, McQuitty M, Harrison CN. Long-term efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II: a phase 3 study comparing Ruxolitinib with best available therapy for the treatment of myelofibrosis. Unveröffentlichtes Dokument vom 02.01.2013

Phase nach Erhebung des primären Endpunkts nach Woche 48 beendet wurde und die als de-facto-Fallserie fortgesetzt wird. Alle verbleibenden Patienten werden mit Ruxolitinib behandelt. Ein hohes Verzerrungspotential ist daher anzunehmen.

Es liegen daher für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vor.

Morbidität

Abnahme des Milzvolumens und der Krankheitssymptome

Das mediane Ausgangs-Milzvolumen betrug studien- und gruppenübergreifend in etwa 2.500 ml. In beiden Studien kam es in den Ruxolitinib-Gruppen zu einer vergleichbaren Abnahme des Milzvolumens um median in etwa 30 %. Es erreichten 41,9 % (COMFORT I, nach 24 Wochen) bzw. 28,5 % (COMFORT II, nach 48 Wochen) der ITT-Ruxolitinib-Patienten eine Abnahme des Milzvolumens um mindestens 35 % („Responder“). Daneben wurde in der COMFORT I-Studie die Krankheitssymptomatik für sieben Einzelsymptome „Nachtschweiß/Hitzegefühl“, „Juckreiz“, „Oberbauchbeschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen“, „Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)“, „Knochen- und Muskelschmerzen“ und „Inaktivität“ mit dem Patientenfragebogen „Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, Version 2.0“ (MFSAF v2.0) erfasst und einzeln ausgewertet, sowie – ohne das Symptom „Inaktivität“ – zu einem Gesamtwert zusammengefasst (Total-Symptom-Score, TSS). Es wurde eine jeweils statistisch signifikante Verringerung der Einzelsymptom-Werte des MFSAF v2.0 und des TSS-Gesamtwerts gezeigt. Beide Erhebungsinstrumente sind bislang nicht hinreichend validiert, weshalb die Aussagekraft der Daten, sowohl für den MFSAF v2.0 als auch für den TSS, nur eingeschränkt bewertbar ist. Im Beschluss wurden dennoch die Ergebnisse des MFSAF v2.0 Erhebungsbogens aufgenommen, um mögliche Effekte auf die einzelnen Krankheitssymptome darzustellen.

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

In Betrachtung des Endpunktes „Morbidität“ wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib als gering. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine mit einer klinisch relevanten Abnahme des Milzvolumens einhergehende Verringerung der nicht schwerwiegenden Symptome der Erkrankung „Nachtschweiß/Hitzegefühl“, „Juckreiz“, „Oberbauchbeschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen“, „Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)“, „Knochen- und Muskelschmerzen“ und „Inaktivität“ erreicht wird.

ECOG-Performance-Status

In beiden Studien wurde der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn erhoben. Für die Studie COMFORT I lagen zu Woche 24 nur für einen relativ geringen Anteil von Patienten, für die der primäre Endpunkt erhoben wurde, Daten zum ECOG-Performance-Status vor: In der Ruxolitinib-Gruppe für 94 von 155 Patienten (60,6%) und in der Placebo-Gruppe für 79 von 154 Patienten (51,3%). Für Studie COMFORT II lagen zu Woche 48 ebenfalls nur für einen relativ geringen Anteil von Patienten, für die der primäre Endpunkt erhoben wurde, Daten zum ECOG-Performance-Status vor: In der Ruxolitinib-Gruppe für 83 von 146 Patienten (56,8%) und in der BAT-Gruppe für 30 von 73 Patienten (41,1%). Aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten und der vorliegenden Imbalance zwischen den Vergleichs-

armen ist die Verwertung dieses Endpunktes für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib nicht möglich.

Leukämiefreies Überleben, Progressionsfreies Überleben

Bei den Endpunkten „Leukämiefreies Überleben“ (COMFORT I und II) und „Progressionsfreies Überleben“ (nur COMFORT II) handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkt-Komponenten aus dem Bereich Morbidität sowie Mortalität zusammensetzen. Für die Kategorie Mortalität wurden diese Endpunkte als nicht validierte Surrogatparameter bewertet. Ergebnisse zu beiden Endpunkten lagen nur für die Studie COMFORT II vor und es konnte jeweils kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden. In der COMFORT I-Studie war das Leukämiefreie Überleben als Langzeitendpunkt mit einer Auswertung nach 144 Wochen geplant. Entsprechende Analysen liegen noch nicht vor. Aufgrund ihrer Zusammensetzung sowie fehlender Ergebnisdarstellung zu den Einzelkomponenten sind diese Endpunkte jedoch in ihrer Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet.

Fatigue

Für Studie COMFORT II liegen Daten für das Einzelsymptom Fatigue in Form der Fatigue-Subskala des EORTC QLQ-C30-Patientenfragebogens vor. Für die Fatigue-Subskala (Fragen 10, 12, 18) des EORTC QLQ-C30-Patientenfragebogens liegt eine Studie zur Validität für physische Fatigue vor (Knobel et al. 2003) sowie die Empfehlung der Nutzung der Fatigue-Subskala zur Abbildung der krebsbezogenen Fatigue (systematischer Review von Minton et al. 2008). In der COMFORT II-Studie zeigte sich zu Woche 48 in der Ruxolitinib-Gruppe eine mittlere Abnahme der Fatigue um 12,8 Punkte; es lagen allerdings nur für 69 (47,3%) von 146 Patienten, für die der primäre Endpunkt erhoben wurde, Daten vor. In der BAT-Gruppe veränderte sich der mittlere Wert kaum. Es lagen auch hier nur für einen geringen Anteil an Patienten Daten vor (28 (38,4%) von 73 Patienten). Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der durch 146 bzw. 73 Patienten gebildete Ausgangswert auf diejenigen 69 bzw. 28 Patienten, die die Abnahme der Fatigue zu Woche 48 abbilden, übertragbar ist. Zu Studienbeginn liegen erhebliche Gruppenunterschiede vor, was die Beurteilung eines Therapieeffektes zusätzlich erschwert. Eine weitere Limitation stellt das offene Studiendesign dar. Es liegen daher für das Einzelsymptom „Fatigue“ keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für beide Studien Daten des onkologiespezifischen, krankheitsübergreifenden Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 vor. Es liegen jeweils Auswertungen für die Subskala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (Global Health/Quality of Life Status)“ vor, sowie für einige studienübergreifend unterschiedliche Subskalen. Außer für die Fatigue-Subskala (siehe Morbidität) liegen keine Daten zur Validität der Subskalen vor. Aus den mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhobenen Daten lassen sich daher, sowie aufgrund der geringen Rücklaufquote der Erhebungsbögen (COMFORT II) und der Imbalancen zwischen den Studienarmen (COMFORT I, II) valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ nicht ableiten.

FACT-Lym

In Studie COMFORT II wurden darüber hinaus mit dem, im Anwendungsgebiet Non-Hodgkin-Lymphom validierten, Patientenfragebogen FACT-Lym Daten zur Lebensqualität erhoben. Der FACT-Lym-Fragebogen setzt sich aus dem onkologiespezifischen, krankheitsübergreifenden Fragebogen FACT-G sowie einer Non-Hodgkin-Lymphom-spezifischen Subskala „FACT-LymS“ zusammen. Mit zunehmender Studiendauer nimmt die Anzahl an Patienten, für die Daten vorliegen stark ab. Zu Woche 48 liegen in der Ruxolitinib-Gruppe nur für 47,9% (FACT-Lym) bzw. 46,6% (FACT-G) der 146 Patienten, für die der primäre Endpunkt erhoben wurde, Daten vor; in der BAT-Gruppe jeweils nur für 39,7% von 73 Patienten. Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die Patientengruppe mit einem Wert zu Woche 8, 16, 24 und 48 repräsentativ ist. Eine weitere Limitation stellt das offene Studiendesign dar. Aus den mittels des FACT-Lym-Fragebogens erhobenen Daten lassen sich daher, sowie aufgrund der geringen Rücklaufquote der Erhebungsbögen und der Imbalancen zwischen den Studienarmen valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, war studien- und gruppenübergreifend vergleichbar. Auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren die Anteile vergleichbar. Die Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) beschreibt die folgenden Nebenwirkungen als von besonderem Interesse für Ruxolitinib: myelosuppressive Nebenwirkungen, insbesondere Thrombozytopenien und Anämien, und resultierende Komplikationen, insbesondere Infektionen und Blutungen. Diese Ereignisse sind ihrer Art nach auch für die unbehandelte Erkrankung typisch, treten jedoch unter Ruxolitinib häufiger auf.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere und keine nachgewiesene Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Morbidität werden unter Berücksichtigung der Daten zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und insbesondere als Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen bewertet. Da zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität aufgrund methodischer Limitationen keine Aussage gemacht werden können, leitet sich für diese Endpunkte kein Zusatznutzen ab.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Ruxolitinib fest.

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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): bis zu ca. 1600 Patienten

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. Der Schätzung der Zielpopulation wird die Prävalenz von 2,7 Patienten pro 100.000 Einwohner zugrunde gelegt (Orphanet Report 2011). Bei einer Bevölkerungszahl von 81.800.000 Menschen (Statistisches Bundesamt 2012) entspricht dies 2.209 Patienten in Deutschland. Es wird davon ausgegangen, dass davon etwa 80 % (1.767 Patienten) eine Ausgangs-Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\text{ml}$ haben und somit für die Behandlung mit Ruxolitinib grundsätzlich infrage kommen.

Von der Gesamtzahl werden die nicht in der GKV versicherten Patienten, deren Anteil mit 10 % angenommen wird, abgezogen, sodass als Obergrenze ca. 1.600 Patienten als GKV-Zielpopulation für das Jahr 2011 verbleiben.

Diese Schätzung berücksichtigt nicht, dass Ruxolitinib nur für die Behandlung von Patienten, bei denen eine Splenomegalie oder Symptome vorliegen, zugelassen ist. Die Zahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher mit der Angabe eher überschätzt sein.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die EMA beschreibt im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung bei der Therapie mit Ruxolitinib („*The three main safety concerns are bone-marrow depression, infections and bleeding*“, EPAR S. 82). Im Beschluss wird daher bei den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auf diese unerwünschten Ereignisse hingewiesen, um diese zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und/oder einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2013).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Anfangsdosierung für Ruxolitinib beträgt entsprechend der Fachinformation in Abhängigkeit von der Ausgangs-Thrombozytenzahl zweimal täglich je 5 bis 20 mg. Abhängig vom Therapieansprechen und der Thrombozytenzahl kann eine Dosiserhöhung bis zu 25 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden. Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ruxolitinib wird die Dosierung von zweimal täglich jeweils 20 mg (40 mg Tagesdosis) zugrunde gelegt.

Da die im Vergleichsarm der Studie vorgesehene medikamentöse Behandlung nicht bei allen Patienten dieser Gruppe eingesetzt wurde und zudem die beste verfügbare Therapie (Best Available Therapie, BAT) ebenso andere Arzneimittel umfassen kann als die hier vorwiegend eingesetzten Medikamente (Hydroxycarbamid, Glucocorticoide), wird auf eine Darstellung der Therapiekosten für den Vergleichsarm verzichtet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in den Zulassungsstudien in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juni 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 10. September 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ruxolitinib ist der 15. September 2012.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Dezember 2012 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 2013 statt.

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 26. Februar 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	22. Januar 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2013 19. Februar 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken