



über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss	12
6. Anhang	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	25
1. Bewertungsgrundlagen	25
2. Bewertungsentscheidung	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	37
5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	87
5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	92
5.4 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.	103

5.5	Stellungnahme Professor Griesshammer	124
5.6	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	133
D.	Anlagen.....	140
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Vergleichs-

arm 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 therapierelevanten 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 Loss-to-Follow-Up-Rate, unklare Zensierung) bei geringer statistischer Aussagekraft ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Auch die im Rahmen des Anhörungsverfahrens vom Unternehmer eingereichten zusätzlichen Auswertungen zum Gesamtüberleben (Sirulnik et al. 2013)¹ führten nicht zu einer Unterstützung der Aussagekraft der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. In der

¹ 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

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 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 primären 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

5. Beschluss

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 17. Januar 2013 (BAnz AT 27.03.2013 B2), wie folgt zu ändern:

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

Ruxolitinib

Beschluss vom: 7. März 2013

In Kraft getreten am: 7. März 2013

BAnz AT 10.04.2013 B5

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 Kapitel 5 § 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 in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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						
Studie; Einzelsymptome	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
COMFORT I (nach 24 Wochen; 0 = nicht vorhanden bis 10 = schlimmstmöglich):						
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
Studie; Einzelsymptome	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	7 (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 %) 7 (4,6 %)	k.A.	k.A.
COMFORT II alle CTCAE-Grade CTCAE-Grade 3-4	146	60 (41,1 %) 16 (11,0 %)	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. Januar 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf

Seitens 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) ¹⁰	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Kapseln)
Ruxolitinib	20 mg ¹¹	60	730

¹⁰ Jeweils größte Packung.

¹¹ Die höchste Wirkstärke beträgt 20 mg; die durchschnittliche Tagesdosis 40 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹²)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ruxolitinib	5 082,25 €	4 424,23 € [2,05 € ¹³ ; 655,97 € ¹⁴]

¹² Größte Packung (60 Tabletten).

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 17. Januar 2013 (BAnz AT 27.03.2013 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ruxolitinib wie folgt ergänzt:

Ruxolitinib

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 Kapitel 5 § 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 in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

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.



Studie	Ruxolitinib	Kontrolle (Placebo bzw. BAT)	Intervention vs. Kontrolle			
Morbidität						
Milzvolumenreduktion^{3, 4, 5}						
Primärer Endpunkt: Anzahl der Patienten mit einem Milzvolumenrückgang ≥ 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
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
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						
Studie; Einzelsymptome	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
COMFORT I (nach 24 Wochen; 0 = nicht vorhanden bis 10 = schlimmstmöglich):						
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
Völlegefühl (vor- zeitige 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

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.



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
Fatigue als Einzelsymptom (EORTC QLQ-C30) ^{4, 5}						
COMFORT II (mittlerer Ausgangswert, Wert nach 24/48 Wochen; Abnahme = Verbesserung)						
Fatigue	146	44,4 (27,6);	73	51,2 (28,7);	k. A.	k. A.
nach 24 Wochen	98	- 8,1 (23,26);	39	- 1,0 (23,57);		
nach 48 Wochen	69	- 12,8 (28,57)	28	+ 0,4 (25,39)		
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.
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	155	53 (34,2 %)	151	14 (9,3 %)	k. A.	k. A.
alle CTCAE-Grade		13 (8,4 %)		3 (2,0 %)		
COMFORT II	146	65 (44,5 %)	73	7 (9,6 %)	k. A.	k. A.
alle CTCAE-Grade		11 (7,5 %)		3 (4,1 %)		
Anämie (MedDRA-Preferred Term)						
COMFORT I	155	48 (31,0 %)	151	21 (13,9 %)	k. A.	k. A.
alle CTCAE-Grade		24 (15,5 %)		7 (4,6 %)		
COMFORT II	146	60 (41,1 %)	73	9 (12,3 %)	k. A.	k. A.
alle CTCAE-Grade		16 (11,0 %)		3 (4,1 %)		

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

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



Studie	Ruxolitinib		Kontrolle (Placebo bzw. BAT)		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	Effektmaß (95 %-KI)	p-Wert
Blutungen (MedDRA-Preferred Term „Ekchymose“ oder Blutungsereignisse)						
COMFORT I						
Ekchymose	155	29 (18,7 %)	151	14 (9,3 %)	k. A.	k. A.
Blutungsereignisse		17 (11,0 %) davon 6 SUE		13 (8,6 %) davon 5 SUE		
COMFORT II						
Ekchymose	146	2 (1,4 %)	73	0 (0 %)	k. A.	k. A.
Blutungsereignisse		k. A.		k. A.		
Infektionen (SOC „Infections and Infestations“)						
COMFORT I						
alle CTCAE-Grade	155	59 (38,1 %)	151	64 (42,4 %)	k. A.	k. A.
CTCAE-Grade 3-5		13 (8,4 %)		11 (7,3 %)		
COMFORT II						
alle CTCAE-Grade	146	93 (63,7 %)	73	32 (43,8 %)	k. A.	k. A.
CTCAE-Grade 3-4		19 (13,0 %)		3 (4,1 %)		

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.

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. Januar 2013): 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
Ruxolitinib	2 x täglich, Tabletten, oral	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten/Kapseln) ¹⁰	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Kapseln)
Ruxolitinib	20 mg ¹¹	60	730

¹⁰ Jeweils größte Packung.

¹¹ Die höchste Wirkstärke beträgt 20 mg; die durchschnittliche Tagesdosis 40 mg.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹²)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ruxolitinib	5 082,25 €	4 424,23 € [2,05 € ¹³ ; 655,97 € ¹⁴]

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 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

¹² Größte Packung (60 Tabletten).

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juni 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Ruxolitinib eingereicht. 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 des G-BA wurde zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG am 17. Dezember 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Ruxolitinib (Jakavi®) gemäß Fachinformation:

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.

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Entfällt.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs), deren Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt (dies betrifft alle Orphan Drugs zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens), gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V). Bei Orphan Drugs erfolgt daher zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1. Ergebnis der Beratung des Unterausschusses „Arzneimittel“ vom 26. Februar 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2013 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XII hinsichtlich der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ruxolitinib nach § 35a SGB V abschließend beraten. Es konnte nach den Beratungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung kein Konsens hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib erzielt werden. Es lagen dem Plenum hierzu aufgrund der dissidenten Positionen folgende Beschlussentwürfe zum Ausmaß des Zusatznutzens vor (es werden im Folgenden nur die dissidenten Abschnitte dargestellt):

Beschlussvorlage 1:

Ausmaß des Zusatznutzens

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 „Morbidity“) erreicht wird.

Morbidity

In Betrachtung des Endpunktes „Morbidity“ 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.

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 Morbidity) 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 Rücklauf-

quote 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.

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.

Beschlussvorlage 2:

Ausmaß des Zusatznutzens

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 beträchtlicher 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 beträchtlich ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte

deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da über die mit einer klinisch relevanten Abnahme des Milzvolumens einhergehende Abschwächung der Krankheitssymptome eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (Endpunkt „Morbidität“) und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Morbidität

In Betrachtung des Endpunktes „Morbidität“ wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib als beträchtlich. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da über die mit einer klinisch relevanten Abnahme des Milzvolumens einhergehende Abschwächung der Krankheitssymptome „Nachtschweiß/Hitzegefühl“, „Juckreiz“, „Oberbauchbeschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen“, „Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)“ und „Knochen- und Muskelschmerzen“ eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

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. Für Studie COMFORT II liegen zu Woche 24 und insbesondere zu Woche 48 nur für eine geringe Anzahl an Patienten Daten vor. Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die Patientengruppe mit einem Wert zu Woche 24 bzw. 48 repräsentativ ist. Eine weitere Limitation stellt das offene Studiendesign der COMFORT II-Studie dar. Aus Studie COMFORT I liegen für den EORTC QLQ-C30 für einen höheren Anteil an Patienten Daten vor; durch Crossover vom Placebo- in den Ruxolitinib-Arm liegen jedoch Imbalancen zwischen den Studienarmen vor (Auswertung ohne Crossover-Patienten, keine ITT-Auswertung, keine adäquate Ersetzungsstrategie), die eine Bewertung der Daten erschweren. Durch das Vorliegen eines Ausgangswerts kann für die Ruxolitinib-Gruppe dennoch eine Verbesserung der Lebensqualität abgeleitet werden, die das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib (Endpunkt „Morbidität“) unterstützt.

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.

Spezifische Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit chronisch myeloproliferativen Erkrankungen existieren nicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität aus den Studien COMFORT I und COMFORT II sind vorbehaltlich der genannten Limitationen konsistent und zeigen die gleiche Effektrichtung.

Zusammenfassend wertet der G-BA die Ergebnisse zum Endpunkt „Lebensqualität“ als den beträchtlichen Zusatznutzen (Endpunkt „Morbidity“) von Ruxolitinib unterstützend. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da über die mit einer klinisch relevanten Abnahme des Milzvolumens einhergehende Abschwächung der Krankheitssymptome und die Verbesserung der Lebensqualität eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidity, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Morbidity werden unter Berücksichtigung der Daten zum Gesamtüberleben, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bewertet.

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

2.2.2. Ergebnis des Plenums vom 7. März 2013 hinsichtlich der dissidenten Positionen nach Beratung im Unterausschuss „Arzneimittel“

Der G-BA ist in seiner Sitzung am 7. März 2013 mehrheitlich zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung von Wirkstoff zu beschließen:

Ausmaß des Zusatznutzens

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 entsprechend der Beschlussvorlage 1; siehe hierzu auch Abschnitt A – Tragende Gründe und Beschluss, Seiten 5 bis 9.

Die Darstellung der Argumentation im Rahmen der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen spiegelt den getroffenen Beschluss wider.

2.2.3. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 9.

2.2.4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seite 9.

2.2.5. Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seiten 9 bis 10.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ruxolitinib - Gemeinsame...

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Ruxolitinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ruxolitinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ruxolitinib
- **Handelsname:** Jakavi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronisch myeloproliferative Erkrankungen
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.12.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.01.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-09-15-D-032)

- [Modul 1 \(283.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-137/2012-09-07_Modul1_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-137/2012-09-07_Modul1_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 2 \(293.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-138/2012-09-07_Modul2_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-138/2012-09-07_Modul2_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 3 \(998.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-139/2012-09-07_Modul3A_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-139/2012-09-07_Modul3A_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 4 \(2.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-140/2012-09-07_Modul4A_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-140/2012-09-07_Modul4A_Ruxolitinib.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.12.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(2.3 MB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(118.1 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-142/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.01.2013
- Mündliche Anhörung: 29.01.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ruxolitinib - 2012-09-15-D-032*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.01.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ruxolitinib - 2012-09-15-D-032*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.01.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.01.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 29.01.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ruxolitinib**

Stand: 17.01.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	07.01.2013
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	03.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. - vfa	04.01.2013
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	05.01.2013
Professor Griesshammer	06.01.2013
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	13.01.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Herr Schillack Frau Dr. Fritsche Herr Dr. Hilf Herr Lataster
medac Pharma GmbH	Herr Dr. Erdmann Herr Dr. Drees
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)	Herr Prof. Dr. Wörmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Herr Dr. Frick Herr Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	04. Januar 2013
Stellungnahme zu	Ruxolitinib, JAKAVI® 2012-09-15-D-032
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikation und Wirkstoff^{1,2,3}</p> <p>Ruxolitinib ist der erste und einzige Wirkstoff, welcher in der Bundesrepublik Deutschland zur Therapie der Myelofibrose zugelassen ist. Ruxolitinib ist ein selektiver Hemmer der Janus-Kinasen JAK1 und JAK2. Diese leiten die Signale einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Blutbildung und die Immunfunktion wichtig sind. Die Myelofibrose ist eine myeloproliferative Neoplasie, von der bekannt ist, dass sie mit einer Dysregulation der JAK1- und JAK2-Signalwege in Verbindung steht.</p> <p>Im Verlauf einer Myelofibrose kommt es durch eine übermäßige Bildung an Kollagen- und Retikulinfasern zu einer einsetzenden Vernarbung (Fibrose) des Knochenmarks (Myleon) und als Folge dessen zu einem Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Durch eine Auslagerung der Erythropoese (extramedullare Hämatopoese), die insbesondere vorrangig die Milz, später zusätzlich die Leber betrifft, kommt es zu Spleno- oder Hepatomegalien.</p> <p>Betroffene Patienten leiden aufgrund der Organvergrößerung unter abdominalen Schmerzen, frühzeitiger Sättigung und Gewichtsverlust. Ebenfalls typisch für Myelofibrose sind die konstitutionellen Symptome mit Nachtschweiß, Juckreiz, Müdigkeit (Fatigue), Fieber, sowie Muskel- und Knochenschmerzen.</p> <p>Die Unterlagen zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ruxolitinib basieren auf den beiden Zulassungsstudien COMFORT I und COMFORT II. Beide Studien sind prospektive randomisierte,</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrollierte Vergleichsstudien der Phase III und schließen Patienten der Zielpopulation ein (Primärer Myelofibrose-, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose- oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose-Patienten). COMFORT I ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Bei der COMFORT II-Studie handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte Vergleichsstudie gegenüber der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie, wobei auch eine Kombination mehrerer Therapieoptionen, ein Therapiewechsel sowie eine Nicht-Behandlung als Kontrolle infrage kamen. In beiden Studien durften alle eingeschlossenen Patienten nach der randomisierten Phase mit Ruxolitinib (weiter-)behandelt werden. Diese Extensionsphase dient insbesondere zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit von Ruxolitinib. In der Nutzenbewertung hat der G-BA festgestellt, dass die Studien methodisch adäquat durchgeführt wurden, und auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.</p>	
<p>I. Allgemeines zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs</p> <p>Gemäß § 12 Nr. 1 i.V.m. § 5 Abs. 7 Kap. 5 VerfO GBA quantifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eines zugelassenen Orphan Drug das Ausmaß des Zusatznutzens. Die zur Stellungnahme gestellte Nutzenbewertung enthält hierzu indessen keine Aussage.</p> <p>Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung ist rechtswidrig. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V</p>	<p>Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers steht die Vorgehensweise des G-BA, Arzneimittel, die 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 zugelassen sind (Orphan Drugs), im Hinblick auf das Ausmaß des nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bei diesen Arzneimitteln zu unterstellenden Zusatznutzens zu bewerten, mit höherrangigem Recht in Einklang. Denn auch für Orphan Drugs ist ein Erstattungsbetrag</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.“ Gilt der Zusatznutzen aufgrund der gesetzlichen Regelung als belegt und muss der pharmazeutische Unternehmer keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen, ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens allein auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen überhaupt nicht möglich. Die untergesetzliche Regelung der Verfahrensordnung formuliert mithin eine Aufgabe, die nur unter Verstoß gegen die vorrangige gesetzliche Vorgabe umsetzbar wäre.</p> <p>Sofern man dennoch rechtswidrig den Zusatznutzen quantifizieren wollte, müsste das Ergebnis dieser Quantifizierung als zentrale Aussage des Nutzenbewertungs-Beschlusses Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens sein. Auch wenn das Stellungnahmeverfahren in erster Linie der Informationsbeschaffung für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) dient, so ist doch mittlerweile in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung anerkannt, dass eine den Wettbewerb beeinflussende rechtswidrige Nutzenbewertung Rechte des betroffenen pharmazeutischen Unternehmens verletzt (BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R; umfassender Überblick LSG Berlin-Brandenburg vom 22.06.2012 – L 1 KR 296/09 KL)⁴. Daher erfüllt das Stellungnahmeverfahren für die Novartis Pharma GmbH die Funktion der Anhörung gemäß § 24 SGB X, die auch jenseits eines Verwaltungsverfahrens verfassungsrechtlich geboten ist. Konsequenterweise bezeichnet der ehemalige Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschuss Hess in seiner Kommentierung des § 35a SGB V die Möglichkeit zur Stellungnahme auch als „Anhörung“ (Hess, in:</p>	<p>nach § 130b Abs. 1 SGB V zu vereinbaren. Als Grundlage hierfür sind die in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 bis 6 SGB V geforderten Nachweise zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vom pharmazeutischen Unternehmer zu liefern. Dies beinhaltet nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO, dass der pharmazeutische Unternehmer das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die nach dem Gesetz ein Zusatznutzen als belegt gilt, nach den Wertungsstufen des § 5 Abs. 7 Nrn 1 bis 4 AM-NutzenV nachzuweisen hat (vgl. KassKomm-Hess, § 35a Rn. 36; Flint, in: Hauck/Noftz, SGB V K § 35a Rn. 108). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens steht auch nicht in Widerspruch zu der gesetzlichen Konzeption der Fiktion eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsentscheidung. Nach den Motiven des Gesetzgebers ist der im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringende Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung als Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet anzuerkennen (vgl. BT-Drs. 17/3698, Seite 50). Damit ist jedoch noch keine Aussage über das Ausmaß der Wirksamkeit getroffen, die die fachliche Grundlage für die Nutzen- und Zusatznutzenfiktion nach § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V bildet. Ausgehend hiervon hat der G-BA in seiner</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht (Stand: April 2012), § 35a SGB V Rn. 50)⁵.</p> <p>Inhaltlich setzt eine Anhörung voraus, dass der Betroffene sich zu sämtlichen entscheidungsrelevanten Tatsachen äußern kann. Wird das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert und bildet diese Entscheidung die Grundlage für die Erstattungsbeitragsvereinbarung gem. § 130b SGB V, dann handelt es sich bei der Quantifizierung um eine entscheidungserhebliche Tatsache, zu der die Novartis Pharma GmbH als von der Entscheidung unmittelbar Betroffene im Vorfeld der Entscheidung durch Einräumung einer Stellungnahmemöglichkeit anzuhören ist.</p> <p>Praktisch erfordert dies, dass sich die Novartis Pharma GmbH mit den vom Gemeinsamen Bundesausschuss für eine Quantifizierung als relevant angesehenen Tatsachen auseinandersetzen kann, die in der zur Stellungnahme gestellten Nutzenbewertung enthalten sein müssen. Die jetzt nur bestehende Möglichkeit, ohne Kenntnis der aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses relevanten Tatsachen zum möglichen Ausmaß des Zusatznutzens quasi ins Blaue hinein Stellung zu nehmen, wird deshalb den gesetzlichen Anforderungen nicht gerecht.</p> <p>Zusammenfassend gilt: Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ist rechtswidrig, zum einen weil eine solche Quantifizierung der gesetzlichen Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V widerspricht, zum anderen weil der Novartis Pharma GmbH als das in eigenen Rechten betroffenen Unternehmen keine Möglichkeit eingeräumt wurde, zu dieser Quantifizierung im Vorfeld der Entscheidung Stellung zu</p>	<p>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 Zulassung und der Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich auch dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nehmen.</p> <p>II. Vorrang der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde EMA (EPAR)⁶</p> <p>Die Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ist auch deshalb rechtswidrig, weil ihre Begründung in Teilen von der bindenden Bewertung der EMA abweicht.</p> <p>Gemäß § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V dürfen Entscheidungen im GKV-System den Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen.</p> <p>Dieser in § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V für Verordnungseinschränkungen gesetzlich niedergelegte Vorrang der Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels durch die Zulassungsbehörde wird im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung explizit in § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV geregelt:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“</i></p> <p>Die Regelungsintention des § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV spiegelt sich auch in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 VerfO G-BA) wieder, der für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung <i>„grundsätzlich die Zulassungsstudien“</i> zur</p>	<p>(BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen; dem Schutz privater Interessen einzelner pharmazeutischer Unternehmen hingegen dient das Stellungnahmeverfahren nicht (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Die Anwendung der Vorschriften des SGB X über das Verwaltungsverfahren und den Verwaltungsakt, insbesondere § 24 SGB X (Anhörung), ist – entgegen der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers – ausgeschlossen. Dies folgt – unabhängig davon, dass § 35a Abs. 3 SGB V abschließend das Verfahren der Anhörungen bzw. der Abgabe von Stellungnahmen vor Beschlüssen des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung regelt – bereits daraus, dass es sich beim Verfahren des G-BA um ein Verfahren zum Erlass einer untergesetzlichen Norm und nicht um ein Verwaltungsverfahren (§§ 1, 8 SGB X) handelt (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008 – L 24 KR 1227/05 zur Anwendbarkeit des SGB X das Verfahren der Festbetragsgruppenbildung). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Ruxoli-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundlage erklärt. Die Bindung des G-BA an die Feststellungen der Zulassungsbehörden reicht dabei so weit, wie der Bewertungsauftrag von Zulassungsbehörden und G-BA übereinstimmt (wie hier auch Roters, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 92 SGB V Rn. 8c⁷; vgl. auch Huster, Gesundheitsrecht 2011, S. 76, 80⁸). Die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung endet demgemäß dort, wo es um einen Nutzenvergleich von Arzneimitteln geht, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist. Umgekehrt gilt die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind.</p> <p>Aus diesen rechtlichen Vorgaben folgt für die frühe Nutzenbewertung unter anderem, dass die Beurteilung der (europäischen) Zulassungsbehörde zur Eignung des Studiendesigns für die Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte, zur Validierung von Surrogatparametern im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib sowie zur Einschätzung des Schadenspotentials zu Grunde zu legen sind. Auf die Einzelheiten der unzulässigen Abweichungen wird nachfolgend an geeigneter Stelle ausführlich eingegangen.</p>	<p>tinib durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.</p>
<p>III. Zur Bewertung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</p> <p>Aufgabe der frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Ziel, im Falle eines belegten Zusatznutzens eine Grundlage für die Ver-</p>	<p>Ausgehend von den voraufgegangenen Ausführungen zur Zulässigkeit, das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs zu bewerten, erweist sich der vorgetragene Einwand als unbegründet. Aus der Befugnis, das Aus-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlung bzw. die Festsetzung eines Erstattungsbetrages gem. § 130b SGB V zu schaffen. Die Bewertung durch den G-BA ist damit in ihrem Gegenstand beschränkt. Insbesondere ist die Beantwortung der ethisch und politisch schwierigen Frage, welcher Wert in Euro einem bestimmten medizinischen Unterschied zwischen Therapieoptionen beizumessen ist, weder Aufgabe des G-BA noch des IQWiG. Für die Leistungen der GKV maßgebliche Wertungen erfolgen so nicht bereits auf der Ebene der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sondern erst auf der Ebene der Erstattungsbetragsfindung gemäß § 130 b SGB V (vgl. Kingreen, Neue Zeitschrift für Sozialrecht 2011, S. 441, 446)⁹. Konsequenterweise sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nur solche Bewertungen vorzunehmen, die explizit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in § 35 a SGB V zugeordnet werden.</p> <p>1. Hieraus folgt an sich, dass hinsichtlich des Nutzens und des Zusatznutzens eines zugelassen Orphan Drug keinerlei Bewertungen zu treffen sind (§ 35a Abs. 1 S. 10 SGB V). Doch regelt die Verfahrensordnung des G-BA insoweit – unseres Erachtens unter Verstoß gegen die Regelungskompetenz gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 8 SGB V – zudem die Aufgabe der Quantifizierung eines Zusatznutzens als erheblich, beträchtlich, gering oder nicht quantifizierbar. Soweit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung unterschiedliche Aspekte des zu bewertenden Arzneimittels thematisiert werden, stehen die Quantifizierungen aber nebeneinander und werden nicht im Wege eines eigenständigen Bewertungsschritts gegeneinander abgewogen und quasi „verrechnet“.</p>	<p>maß des Zusatznutzens von Orphan Drugs zu bestimmen, folgt das Recht, im Rahmen einer wertenden Gesamtabwägung die einzelnen Nutzensgesichtspunkte zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die frühe Nutzenbewertung von Ruxolitinib gilt dementsprechend, dass Ergebnisse zu einzelnen Nutzenbewertungsaspekten nicht gegeneinander aufgerechnet werden dürfen, sondern als Ergebnisse nebeneinander zu stellen sind. Die nähere Bewertung der einzelnen Nutzenaspekte im Sinne einer Gesamtaufrechnung ist sodann im Rahmen des Verfahrens nach § 130b SGB V vorzunehmen.</p> <p>2. Sofern dennoch – in unzulässiger Weise- eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib vorgenommen wird, gilt Folgendes:</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens für Myelofibrose-Patienten ist <u>beträchtlich</u>.</p> <p>Gemäß § 5 Abs. 7 S. 2 AM-NutzenVO liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen</p>	<p>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 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.</p> <p>Da zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität aufgrund methodischer Limitationen keine Aussage gemacht werden können, leitet sich für diese Endpunkte kein Zusatznutzen ab.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung des therapielevanten Nutzens</p> <p>Auf Seite 12 der vorliegenden Nutzenbewertung schreibt der Gemeinsame Bundesausschuss: „Die meisten Substanzen besitzen für das Anwendungsgebiet keine Zulassung (in Deutschland).“ Wir weisen darauf hin, dass <u>keine</u> Substanz in Deutschland eine Zulassung für das Anwendungsgebiet der Behandlung der Myelofibrose besitzt. Nicht zuletzt hieraus erschließt sich die therapeutische Bedeutsamkeit von Ruxolitinib.</p> <p>Selbst für außerhalb der Zulassung eingesetzte Substanzen liegen - mit einer Ausnahme (in welcher keine Überlegenheit vs. Placebo nachgewiesen werden konnte) - keine kontrollierten klinischen Studien (und damit keine Nutznachweise) vor. Hierfür haben wir einen Beleg in Form eines „Systematic Reviews“ vorgelegt. Demzufolge liegt zweifelsohne ein Zusatznutzen von Ruxolitinib vor und ist nicht nur lediglich „fingiert“.</p> <p>Mortalität</p> <p>Im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamt mortalität“ sehen die Autoren der Nutzenbewertung auf Seite 7 auf Basis des Sicherheitsupdates der COMFORT I – Studie einen Hinweis „auf einen Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Ruxolitinib“.</p> <p>Die Aussagekraft im Sinne eines Gruppenvergleiches wird als gering eingeschätzt. Dies ist unzutreffend. Mit dieser Stellungnahme reichen wir neue Überlebensdaten aus dem längeren Follow-Up beider Zulassungsstudien (zu COMFORT I und COMFORT II) ein, welche eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Ruxolitinib zeigen und die Beleglage für</p>	<p>Für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen im Stadium der Myelofibrose ist in Deutschland derzeit kein Arzneimittel zugelassen.</p> <p>Hydroxycarbamid ist zur Behandlung von Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen zugelassen (Fachinformation Litalir®, August 2009). Anagrelid ist zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahl bei Risikopatienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) vorgesehen, die ihre derzeitige Therapie nicht vertragen oder deren erhöhte Thrombozytenzahl durch ihre derzeitige Therapie nicht auf ein akzeptables Maß gesenkt werden kann (Fachinformation Xagrid®, Januar 2013).</p> <p><i>Zur Bewertung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ siehe Seiten 52 bis 54 (Novartis, Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib relevant stärken¹⁰.</p> <p>Morbidität</p> <p>Auf den Seiten 7 – 8 der Nutzenbewertung beschreibt der G-BA zunächst die Nachweise der Reduktion des Milzvolumens durch eine Therapie mit Ruxolitinib in den beiden Zulassungsstudien COMFORT I und COMFORT II. Es wird hier für diesen primären Endpunkt „eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber den verwendeten Komparatoren“ gesehen. Jedoch merkt der G-BA an, dass es sich aus seiner Sicht „bei der Milzvolumenreduktion um einen Surrogatparameter unklarer Validität“ handelt.</p> <p>Im Gegensatz hierzu ist die Validität dieses Parameters durch den nachgewiesenen Zusammenhang mit Oberbauchbeschwerden¹¹ und durch den nachgewiesenen Zusammenhang mit der Reduktion der Mortalität belegt¹². Ferner ist die unmittelbare Patientenrelevanz dieses Parameters eindeutig.</p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen von Ruxolitinib erfährt hier folglich eine Bestätigung durch die belegte deutliche und nicht nur moderate Abschwächung eines schwerwiegenden Symptoms.</p> <p>Auf Seite 8 der Nutzenbewertung bestätigt der G-BA eine statistisch signifikante 50%ige Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, welche in der COMFORT I –Studie mit Hilfe des Total-Symptom-Scores (TSS) gemessen wurden. Ebenso wird die Relevanz der im TSS abgebildeten Symptome von den Autoren bestätigt. Die Validität des Messinstru-</p>	<p><i>Zur Bewertung des Endpunktes „Morbidität“ siehe Seiten 62 bis 71 (Novartis, Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mentes und die klinische Relevanz der 50%igen Verbesserung der Symptome werden vom G-BA dagegen als „nicht abschließend geklärt“ betrachtet. Zur Klärung reichen wir mit dieser Stellungnahme ein umfangreiches Evidenzdossier ein, welches in Zusammenarbeit mit der U.S.-amerikanischen FDA erstellt wurde.</p> <p>Der G-BA bestätigt ebenfalls auf Seite 8 der Nutzenbewertung die Erhaltung bzw. Verbesserung des ECOG Performance-Status der Patienten in beiden Studien, relativ zu den jeweiligen Komparator-Gruppen.</p> <p>Insgesamt sehen wir mit Blick auf den Total-Symptom-Score (TSS) und den ECOG Performance-Status eine weitere Bestätigung für den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Sinne der Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Auf Seite 8 der Nutzenbewertung bestätigt der G-BA, dass die Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität „studien- und endpunktübergreifend eine Verbesserung der Lebensqualität unter Ruxolitinib gegenüber dem jeweiligen Komparator“ zeigen. Die auf den Seiten 8 – 9 beschriebenen Einschränkungen der Interpretation der Ergebnisse werden von der Zulassungsbehörde EMA nicht geteilt (vgl. EPAR, S. 79 und 82)¹³.</p> <p>Daher sehen wir hier eine Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens von Ruxolitinib durch eine spürbare Linderung der Erkrankung.</p>	<p><i>Zur Bewertung des Endpunktes „Lebensqualität“ siehe Seiten 71 bis 73 (Novartis, Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen</p> <p>Auf Seite 9 der Nutzenbewertung bestätigen die Autoren der Nutzenbewertung zunächst das niedrige Verzerrungspotential für die erfassten unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Ferner beschreiben die Autoren verschiedene Varianten von unerwünschten Ereignissen, welche aus der Sicht des G-BA „zuungunsten von Ruxolitinib“ zu interpretieren sind. Es wird danach eine „insgesamt schlechtere Verträglichkeit von Ruxolitinib gegenüber dem jeweiligen Komparator“ hervorgehoben. Schließlich wird behauptet, dass die Datenlage zu Ruxolitinib (unter anderem wegen eines zu kurzen Beobachtungszeitraums) noch nicht ausreicht, um die Sicherheit von Ruxolitinib „abschließend“ bewerten zu können.</p> <p>Diesen Einschätzungen können wir uns aus folgenden Gründen nicht anschließen (vgl. auch Ausführungen unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“): 1. die zuungunsten von Ruxolitinib beobachteten und interpretierten Effekte müssen vor dem Hintergrund der Placebo-Gabe bzw. der optionalen Nichttherapie im jeweiligen Komparator-Arm der Studien^{2,3} gesehen werden; 2. Es liegen mittlerweile Langzeit-Sicherheitsdaten aus dem längeren Follow-Up der Zulassungsstudien¹⁰ vor, welche zu Relativierung der Interpretation der Schwere mehrerer unerwünschter Ereignisse führen; 3. Eine <u>abschließende</u> Bewertung der Sicherheit von (neuen) Arzneimitteln ist grundsätzlich weder möglich noch sinnvoll.</p> <p>Wir sehen daher im beobachteten Nebenwirkungsprofil von Ruxolitinib keinerlei Gegenargumente für den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib.</p>	<p><i>Zur Bewertung des Endpunktes „Nebenwirkungen“ siehe Seiten 73 bis 75 (Novartis, Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Auf Seite 60 der Nutzenbewertung schreiben die Autoren: „Als Folge fehlender Interaktionstests im Dossier können lediglich auffällige Unterschiede beschrieben und diskutiert werden, ohne allerdings konkrete Schlüsse ableiten zu können.“</p> <p>Wir sehen in den Ergebnissen der Subgruppenanalysen ebenfalls keinerlei Einschränkungen für den subgruppenübergreifenden, beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib.</p> <p>Weiterhin folgt aus der begrenzten Verweisung des Kapitels 5 § 12 Nr. 1 VerfO G-BA auf den § 5 Abs. 7 AM-NutzenVO, dass zahlreiche weitere Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer für die frühe Nutzenbewertung von zugelassenen Orphan Drugs nicht gelten.</p> <p>Dies gilt insbesondere für die Aussagekraft der Nachweise und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens. Da Kap. 5 § 5 Abs. 4, 6 VerfO G-BA für die frühe Nutzenbewertung zugelassener Orphan Drugs nicht gelten (Kap. 5 § 12 Nr. 1 VerfO G-BA), sind im Dossier keine Aussagen zur Ergebnissicherheit vorzulegen. Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist mithin nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung eines zugelassenen Orphan Drug . Bestätigt wird dies etwa durch Nr. 4.4.4 des in Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA enthaltenen Musters des Moduls 4, das insoweit keine Angaben des pharmazeutischen Unternehmers einfordert.</p>	<p>Eine Aufteilung in Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib durch den G-BA.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist nicht Gegenstand der Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zum Zeitpunkt der Erstbewertung (erstmaliges Inverkehrbringen in Deutschland).</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mangels Notwendigkeit solcher Angaben im Dossier hat auch der G-BA keine Aussage zur Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens zu treffen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Auf Seite 7 der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Ruxolitinib wird auf die Ergebnisse des Sicherheitsupdates der COMFORT I – Studie Bezug genommen und deren Aussagekraft im Hinblick auf das Gesamtüberleben angezweifelt. Ferner wird auf Seite 53 der Nutzenbewertung auf einen gegensätzlichen Trend bezüglich des Überlebens, 2 Monate nach der Primäranalyse der COMFORT II – Studie hingewiesen. Unter Hinweis auf den Wechsel der Patienten des jeweiligen Vergleichsarms in den Ruxolitinib-Arm, wird in der Nutzenbewertung für die nach Ende der initialen, randomisierten Behandlungsphase durchgeführten Analysen, eine mögliche Verzerrung des Behandlungseffektes gesehen. Hieraus wird wiederum eine geringe Aussagekraft der Daten abgeleitet.</p> <p>Der G-BA hat uns am 27.11.2012 nach Einreichung erster Veröffentlichungen, in einer E-Mail die Berücksichtigung der durch die Auswertung des längeren Follow-Ups der beiden Zulassungsstudien gewonnenen neuen Daten zum Gesamtüberleben, vorbehaltlich einer Prüfung, im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und insbesondere im Rahmen der</p>	<p>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 „Abnahme des Milzvolumens“ liegt für keine der Studien ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor.</p> <p>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: ge-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mündlichen Anhörung zugesagt. Hiervon möchten wir im Folgenden Gebrauch machen.</p> <p>Zum besseren Verständnis werden an dieser Stelle zunächst die Designs der beiden Zulassungsstudien (COMFORT I und COMFORT II) nach der primären Datenanalyse kurz beschrieben:</p> <p>COMFORT I¹⁰:</p> <p>Nach Abschluss der primären Datenanalyse konnten alle Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie in den Ruxolitinib-Arm wechseln („Crossover“). Ein Crossover vor Woche 24 war erlaubt, falls die Patienten die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Verschlechterung der Splenomegalie erfüllten. Die Messung der Lebensqualität wurde auch nach Woche 24 fortgesetzt und erfolgte alle 24 Wochen mittels EORTC QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30). Das Gesamtüberleben (OS) wurde entsprechend der ursprünglichen, nach Randomisierung festgelegten, Behandlung gemessen.</p> <p>COMFORT II¹⁰:</p> <p>Auch im Rahmen des Studiendesigns der COMFORT II – Studie war es für Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung (definiert als Notwendigkeit einer Splenektomie oder</p>	<p>plant 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 Loss-to-Follow-Up-Rate, unklare Zensierung) bei geringer statistischer Aussagekraft ein hohes Verzerrungspotenzial 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 Be-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>progressive Splenomegalie, welche definiert war als eine > 25%ige Vergrößerung des Milzvolumens über den Studien-Nullpunkt [inklusive Baseline]) möglich, Ruxolitinib in einer Extensionsphase zu erhalten. Nachdem die primäre Datenanalyse im Januar 2011 einen signifikanten Nutzen durch Ruxolitinib für dieses Patientenkollektiv ergeben hatte, wurde durch eine nachträgliche Änderung des Studienprotokolls (Amendment 5) allen Patienten der Eintritt in die Extensionsphase erlaubt. Hierbei waren auch die Patienten eingeschlossen, welche die Progressionskriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit basieren auf einer „Intention-To-Treat“-Analyse. Für die Bewertung des Ansprechens der Milz und der Dauer des Milz-Ansprechens wurden nur die Patienten der randomisierten Phase berücksichtigt. Die Ergebnisse zur Sicherheit umfassen die Resultate der gesamten Behandlungsdauer für Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (d.h. für die randomisierte Phase und die Extensionsphase), die Resultate für Patienten aus dem BAT-Arm bis zum Crossover (d.h. für die randomisierte Phase) und die Resultate für Patienten, die aus dem BAT-Arm in die Extensionsphase wechselten, um Ruxolitinib zu erhalten. Die unerwünschten Ereignisse (AEs) wurden für die Wochen 0 bis 48 und nach Woche 48 für Ruxolitinib zusammengefasst. Für BAT wurden die unerwünschten Ereignisse der Wochen 0 bis 48 zusammengefasst.</p>	<p>obachtungsperiode, 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 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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Es handelte sich um eine ungeplante Analyse, welche auf einem geplanten Ende der Datenerhebung basierte. Die Datenerhebung endete am 1. März 2012.</p> <p>Ergebnisse zum Gesamtüberleben:</p> <p>COMFORT I –Studie:</p> <p>Abb. 1: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens nach Studienarm der COMFORT I - Studie¹⁰</p>	

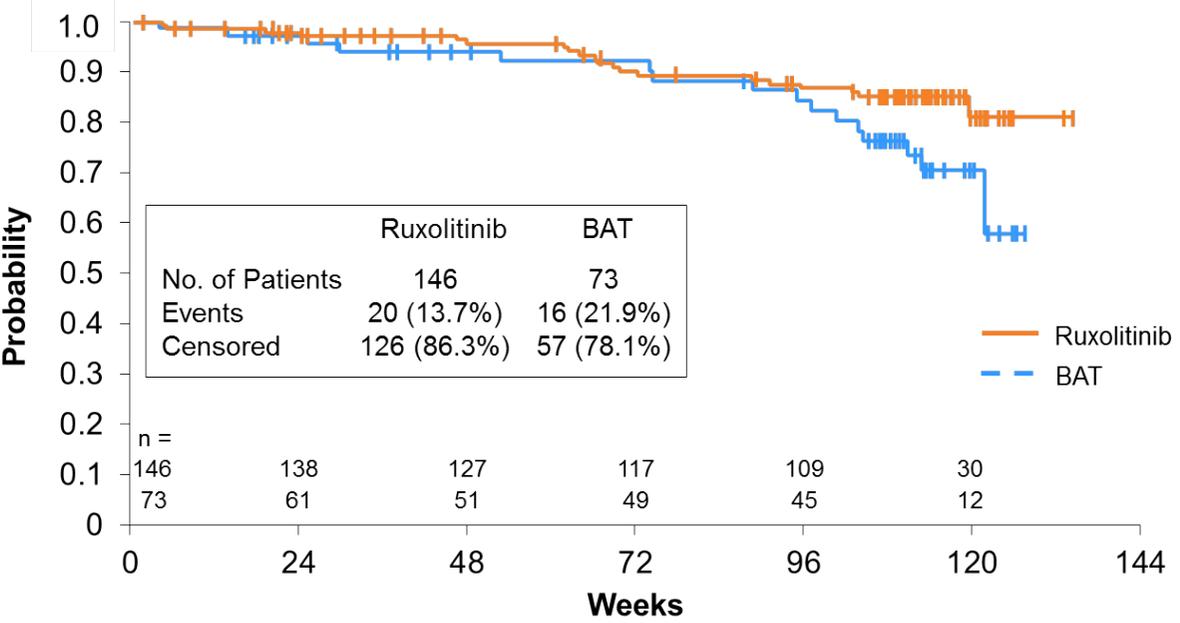
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																										
<p>HR=0.58 (95% CI: 0.36, 0.95) P=0.028 by log-rank test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> <th>72</th> <th>84</th> <th>96</th> <th>108</th> <th>120</th> <th>132</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ruxolitinib</td> <td>155</td> <td>154</td> <td>148</td> <td>145</td> <td>136</td> <td>125</td> <td>121</td> <td>113</td> <td>96</td> <td>44</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>154</td> <td>148</td> <td>142</td> <td>133</td> <td>117</td> <td>111</td> <td>102</td> <td>95</td> <td>74</td> <td>32</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>P-Werte und Konfidenzintervalle sind nicht für Wiederholungsanalysen adjustiert</p>			No. at Risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	Ruxolitinib	155	154	148	145	136	125	121	113	96	44	6			Placebo	154	148	142	133	117	111	102	95	74	32	7		
No. at Risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132																															
Ruxolitinib	155	154	148	145	136	125	121	113	96	44	6																																	
Placebo	154	148	142	133	117	111	102	95	74	32	7																																	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>27 Patienten, welche in den Ruxolitinib-Arm randomisiert worden waren und 41 Patienten, welche in den Placebo-Arm randomisiert worden waren, starben im Laufe der Beobachtungszeit. Es zeigte sich hierdurch ein fortgesetzter Gesamtüberlebensvorteil zugunsten von Ruxolitinib (HR=0,58; 95% CI: 0,36-0,95; P = 0,028; Abb. 1). Dieser Gesamtüberlebensvorteil bestand subgruppenübergreifend, unabhängig von Anfangsdosierung, Baseline-Risiko-Status und Hämoglobinwert.</p> <p>COMFORT II – Studie:</p> <p>Abb. 2: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens in der COMFORT II – Studie¹⁰</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
<div style="display: flex; align-items: center;">  <table border="1" data-bbox="459 758 996 925" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ruxolitinib</th> <th>BAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No. of Patients</td> <td>146</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>Events</td> <td>20 (13.7%)</td> <td>16 (21.9%)</td> </tr> <tr> <td>Censored</td> <td>126 (86.3%)</td> <td>57 (78.1%)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <table border="1" data-bbox="369 973 1478 1236" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>24</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>96</th> <th>120</th> <th>144</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n =</td> <td>146</td> <td>138</td> <td>127</td> <td>117</td> <td>109</td> <td>30</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>73</td> <td>61</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>45</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up (cumulative)</td> <td></td> <td>3.4%</td> <td>9.6%</td> <td>11.0%</td> <td>14.4%</td> <td>14.4%</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>13.7%</td> <td>24.7%</td> <td>26.0%</td> <td>27.4%</td> <td>27.4%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 1268 862 1300">HR=0,51; 95% CI: 0,27-0,99; Log-Rank Test P = 0,041.</p>				Ruxolitinib	BAT	No. of Patients	146	73	Events	20 (13.7%)	16 (21.9%)	Censored	126 (86.3%)	57 (78.1%)		0	24	48	72	96	120	144	n =	146	138	127	117	109	30			73	61	51	49	45	12		Lost to follow-up (cumulative)		3.4%	9.6%	11.0%	14.4%	14.4%				13.7%	24.7%	26.0%	27.4%	27.4%	
	Ruxolitinib	BAT																																																				
No. of Patients	146	73																																																				
Events	20 (13.7%)	16 (21.9%)																																																				
Censored	126 (86.3%)	57 (78.1%)																																																				
	0	24	48	72	96	120	144																																															
n =	146	138	127	117	109	30																																																
	73	61	51	49	45	12																																																
Lost to follow-up (cumulative)		3.4%	9.6%	11.0%	14.4%	14.4%																																																
		13.7%	24.7%	26.0%	27.4%	27.4%																																																

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Seit der letzten Auswertung der COMFORT II – Studie wurden weitere 9 bzw. 12 Todesfälle im Ruxolitinib- bzw. BAT-Arm berichtet, was einer Mortalitätsrate von 14% (20/146) bzw. 22% (16/73) entspricht. Die mediane Überlebenszeit wurde in keinem Studienarm erreicht. Die Patienten, welche in den Ruxolitinib-Arm randomisiert worden waren, zeigten ein längeres Gesamtüberleben als die Patienten, welche in den Arm der „Besten verfügbaren Therapie“ (BAT) randomisiert worden waren (HR: 0,51; 95% CI: 0,27-0,99; P = 0,041; der P-Wert aus dem Log-Rank-Test wurde nur für deskriptive Zwecke berechnet und wurde nicht für multiple Vergleiche adjustiert).</p> <p>Übersicht Gesamtüberleben</p> <p>Tabelle 1: Gesamtüberleben – Ergebnisse für Ruxolitinib aus klinischen Studien¹⁰</p> <table border="1" data-bbox="277 1050 1496 1235"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>P Wert</th> <th>Mediane Follow-Up-Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COMFORT-I</td> <td>0,58 (0,36–0,95)^a</td> <td>0,028^{b,c}</td> <td>25,5 Monate</td> </tr> <tr> <td>COMFORT-II</td> <td>0,51 (0,26–0,99)</td> <td>0,041^c</td> <td>28 Monate</td> </tr> <tr> <td>Phase I/II Studie 251</td> <td>0,50 (0,31–0,81)</td> <td>0,005</td> <td>32 Monate</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Alter adjustiert HR = 0,61 (95% CI, 0,37-0,99). ^b Alter adjustiert P = 0,040. ^c P Wert für Log-Rank Test wurde nur für deskriptive Zwecke durchgeführt. Es erfolgte keine Adjustierung für multiple Vergleiche.</p>	Studie	HR (95% CI)	P Wert	Mediane Follow-Up-Dauer	COMFORT-I	0,58 (0,36–0,95) ^a	0,028 ^{b,c}	25,5 Monate	COMFORT-II	0,51 (0,26–0,99)	0,041 ^c	28 Monate	Phase I/II Studie 251	0,50 (0,31–0,81)	0,005	32 Monate	
Studie	HR (95% CI)	P Wert	Mediane Follow-Up-Dauer															
COMFORT-I	0,58 (0,36–0,95) ^a	0,028 ^{b,c}	25,5 Monate															
COMFORT-II	0,51 (0,26–0,99)	0,041 ^c	28 Monate															
Phase I/II Studie 251	0,50 (0,31–0,81)	0,005	32 Monate															

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es zeigte sich in allen Studien eine Halbierung der Mortalitätsrate (entsprechend HR), was in der COMFORT I – Studie nur knapp verfehlt wurde (Tab. 1).</p> <p>In beiden Studien, COMFORT I und COMFORT II, wurde also im Rahmen der Follow-Up-Analysen ein Überlebensvorteil für Patienten in den Ruxolitinib-Therapiearmen der jeweiligen Studie nachgewiesen. Dieser mortalitätssenkende Effekt der Ruxolitinib-Therapie gegenüber Placebo oder BAT erreichte eine klinische und statistische Signifikanz, obwohl in den Vergleichsarmen beider Studien auch Umstellungen auf Ruxolitinib erfolgten. Somit lag entsprechend dem Design beider Studien durchaus ein Verzerrungspotential für nachgelagerte Analysen vor, dieses muss aber letztlich als Erschwernis für die Erkennbarkeit des mortalitätssenkenden Therapieeffektes von Ruxolitinib gewertet werden. Die Aussagekraft der trotzdem gewonnenen, positiven, Mortalitätsdaten zu Ruxolitinib ist somit erst recht als „hoch“ einzustufen.</p> <p>Des Weiteren sollte beachtet werden, dass die in den betrachteten Follow-Up-Analysen, sowie in einem Vergleich von Mortalitätsdaten aus einer Phase I/II – Studie mit historischen Daten, beobachteten Effekte auf die Sterblichkeit von Myelofibrose-Patienten über alle drei Analysen <u>konsistent</u> sind. Auch hierdurch wird die Aussagekraft der Daten zur Senkung der Mor-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>talität unter Therapie mit Ruxolitinib unterstrichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p> <p>In beiden Studien, COMFORT I und COMFORT II, wurde im Rahmen der Follow-Up-Analysen ein Überlebensvorteil für Patienten in den Ruxolitinib-Therapiearmen der jeweiligen Studie nachgewiesen. Dieser mortalitätssenkende Effekt der Ruxolitinib-Therapie gegenüber Placebo oder BAT erreichte eine klinische und statistische Signifikanz, obwohl auch in den Vergleichsarmen beider Studien Patienten auf Ruxolitinib-Therapie umgestellt wurden. Somit lag entsprechend dem Design beider Studien durchaus ein Verzerrungspotential für nachgelagerte Analysen vor, dieses muss aber zuungunsten des mortalitätssenkenden Therapieeffektes von Ruxolitinib gewertet werden.</p> <p>Die im Rahmen des Stellungnahme-Verfahrens nachgereichten Daten zur Mortalität belegen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Milzvolumenreduktion</i></p> <p>Es ist rechtswidrig, den Endpunkt Milzvolumenreduktion als „Surrogatparameter unklarer Validität“ zu behandeln (S. 7), wenn der European Assessment Report⁶ zu Ruxolitinib (S. 79, 82) hierzu ausführt, dass die Ergebnisse der Studien „clinically relevant“ bzw. „of clinical importance“ sind. <i>“Comparison of these MRI/CT-achieved data with palpation data reveals that they roughly correspond to a spleen size reduction of 50%, which is <u>considered clinically relevant.</u>” (EPAR S. 79, Hervorhebung durch den Verfasser) “In this context, the achievement of a $\geq 35\%$ spleen volume reduction in approximately one third of patients, including those with no alternative treatment and compared to none in the BAT arm of the 352 study, <u>is considered to be of clinical importance.</u>” (EPAR S. 82, Hervorhebung durch den Verfasser).</i></p> <p>Im EPAR wird weiter ausgeführt, dass es der klinischen Erfahrung entspricht, dass eine Milzvolumenreduktion klinische Symptome der Erkrankung vermindert und diese Erkenntnis als klinisch wertvoll zu bewerten ist.</p> <p><i>„Although the duration of response remains to be fully evaluated, the median duration of re-</i></p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant.</p> <p>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 therapierelevanten Nutzens, da eine mit einer klinisch relevanten Abnahme des Milzvolumens einhergehende Verringerung der nicht schwerwiegenden Symptome der Erkrankung „Nachtschweiß/Hitzegefühl“, „Juckreiz“, „Oberbauchbeschwerden“, „Schmer-</p>

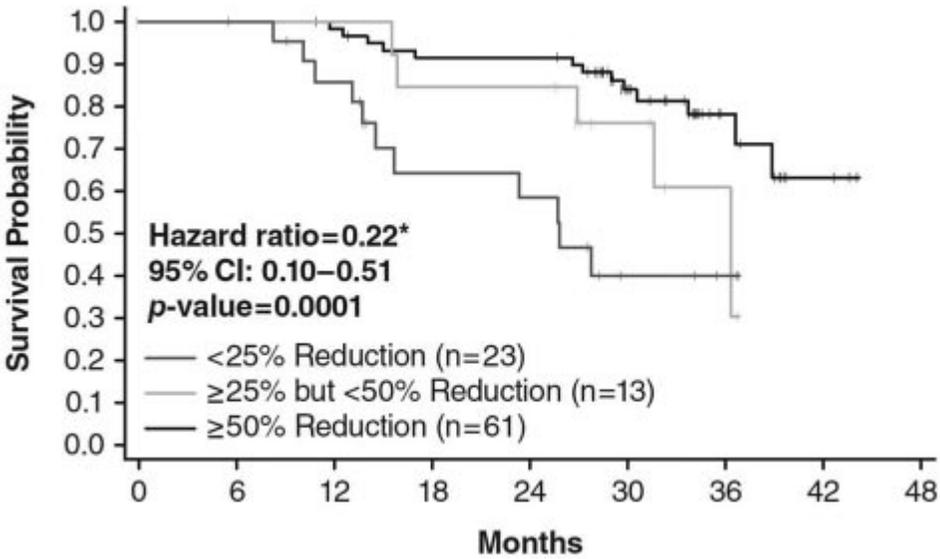
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sponse of 48 weeks seen in Study 351 is judged to be long enough to be of <u>clinical value</u>.” (S. 82 -83, Hervorhebung durch den Verfasser)</i></p> <p>Auf den Seiten 7 - 8 der vorliegenden Bewertung wird die Milzvolumenreduktion als „Surrogatparameter unklarer Validität“ bezeichnet. Hierbei nehmen die Autoren Bezug auf eine post-hoc-Analyse der COMFORT I – Studie und sehen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Rückgang des Milzvolumens um $\geq 35\%$ und den untersuchten Oberbauchbeschwerden. Auf Seite 29 wird dieses mit einer nicht nachgewiesenen <u>Korrelation</u> (also einem linearen Zusammenhang) von gemessener Milzgröße mit den drei abdominellen Symptomen des MFSAF (Oberbauchbeschwerden, Schmerzen unter den Rippen, Völlegefühl) begründet. Diese Argumentation wird auf Seite 42 des Bewertungsdokumentes nochmals unter Nennung konkreter Zahlenwerte wiederholt: <i>„Hier zeigte sich kein klarer Zusammenhang zwischen dem Rückgang des Milzvolumens und den untersuchten Oberbauchbeschwerden. Zwar konnten bei 63,3 % der Patienten, die eine $\geq 35\%$ige Reduktion des Milzvolumens erreicht hatten auch ein Rückgang der Oberbauchbeschwerden um $\geq 50\%$ festgestellt werden; allerdings konnte eine entsprechende Abnahme der Symptomatik bei 36,7 % der Responder hinsichtlich einer Milzvolumenabnahme nicht festgestellt werden. Andererseits war bei ca. der Hälfte der Pati-</i></p>	<p>zen unter den Rippen“, „Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)“, „Knochen- und Muskelschmerzen“ und „Inaktivität“ erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>enten ein Rückgang der Oberbauchbeschwerden um $\geq 50\%$ nicht mit einer Abnahme des Milzvolumens um $\geq 35\%$ assoziiert.“</i></p> <p>In diesem Zusammenhang möchten wir nochmals hervorheben, dass <u>die Mehrheit</u> der Patienten, welche den primären Endpunkt der mindestens 35%igen Reduktion des Milzvolumens erreicht hat, auch eine mindestens 50%ige Verbesserung des abdominalen Symptom-Scores erreicht hat^{2,11}. Dieses wird auch von den Autoren der vorliegenden Nutzenbewertung so gesehen. Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass es sich bei den betrachteten abdominalen Symptomen um solche handelt, deren Wahrnehmung besonders stark vom patientenindividuellen Empfinden abhängt, so dass auch ein eindeutiger Zusammenhang mit dem Milzvolumen <u>nicht notwendigerweise linear</u> sein muss. Ferner muss mit dem Einfluss weiterer Symptomursachen gerechnet werden.</p> <p>Darüber hinaus wird die Patientenrelevanz der Reduktion des Milzvolumens mittlerweile durch weitere Erkenntnisse belegt. Verstovsek et al. untersuchten 2012 bei 97 Patienten, die im Rahmen der Phase-I/II-Studie INCB18424-251 behandelt wurden, den Zusammenhang zwischen Reduktion der Milzlänge und Gesamtüberleben¹². Es zeigte sich, dass die Reduktion der Milzlänge mit einer Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit einherging (Abbildung 3),</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>so dass die Reduktion der Milzgröße von den Autoren als bedeutender Endpunkt für klinische Studien gewertet wird.</p> <p>Abb. 3: Zusammenhang zwischen Reduktion der Milzlänge und Gesamtüberleben¹² (*Vergleich zwischen <25% Reduktion und ≥50% Reduktion)</p>  <p>Survival Probability</p> <p>Hazard ratio=0.22* 95% CI: 0.10–0.51 p-value=0.0001</p> <p>— <25% Reduction (n=23) — ≥25% but <50% Reduction (n=13) — ≥50% Reduction (n=61)</p> <p>Months</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben der objektiven Betrachtung von wissenschaftlichen Fakten und Zahlen, sollte an dieser Stelle die Augenfälligkeit der Patientenrelevanz des Parameters „Milzvolumen“ nicht unerwähnt bleiben. Zur Verdeutlichung sollen dem Leser folgende Patientenfotos dienen, welche einen Myelofibrosepatienten mit durchschnittlich ausgeprägter Splenomegalie zeigen (Abbildung 4).</p> <p>Abb. 4: Myelofibrosepatient mit Splenomegalie¹⁴</p>	<p>Das mediane Ausgangs-Milzvolumen betrug in der COMFORT I- und der COMFORT II-Studie studien- und gruppenübergreifend in etwa 2.500 ml.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p>	<p>Das mediane Ausgangs-Milzvolumen betrug in der COMFORT I- und der COMFORT II-Studie studien- und gruppenübergreifend in etwa 2.500 ml.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patientenrelevanz der Reduktion des Milzvolumens wird durch die Daten von Verstovsek et al. belegt. Es zeigte sich, dass die Reduktion der Milzlänge mit einer Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit einherging. Daher wird die Reduktion der Milzgröße als valider klinischer Endpunkt anerkannt.</p> <p><i>Leukämiefreies Überleben</i></p> <p>Auf Seite 8 der Nutzenbewertung des G-BA schreiben die Autoren, dass u.a. der Endpunkt „Leukämiefreies Überleben“ in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet sei.</p> <p>Dementgegen sehen wir im „Leukämiefreien Überleben“ einen Endpunkt von bedeutender Patientenrelevanz, das 10-Jahresrisiko für eine Transformation der Myelofibrose in eine akute myeloische Leukämie (AML) 3,9% - 23% beträgt. Diese „sekundäre“ akute Leukämie verläuft ohne Behandlung innerhalb weniger Monate tödlich.</p> <p>Aus diesem Grund beinhaltet die COMFORT I – Studie eine Langzeitauswertung des Endpunktes „Leukämiefreien Überleben“, deren Ergebnisse zum aktuellen Zeitpunkt im Follow-Up</p>	<p>Bei dem Endpunkt „Leukämiefreies Überleben“ handelt es sich entsprechend seiner in den Studien COMFORT I und II konkret vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkt-Komponenten aus dem Bereich Morbidität sowie Mortalität zusammensetzen. Für die Kategorie Mortalität wurden der Endpunkt als nicht validierter Surrogatparameter bewertet. Die Ergebnisse zeigen für die Studie COMFORT II keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. In der COMFORT I-Studie war das Leukämiefreie Überleben als Langzeitendpunkt mit einer Auswertung nach 144 Wochen geplant. Entspre-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allerdings noch nicht vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p> <p>Die Transformationsrate der Myelofibrose in eine akute myeloische Leukämie (AML) beträgt 3,9% - 23%. Diese „sekundäre“ akute Leukämie ist erfahrungsgemäß behandlungsresistent und verläuft dann innerhalb weniger Monate tödlich. Daher stellt der Parameter „Leukämiefreies Überleben“ einen Endpunkt von bedeutender Patientenrelevanz dar.</p> <p><i>Total-Symptom Score</i></p> <p>Wie im vorangegangenen Falle, weicht der G-BA auch bei diesem Parameter von der Bewertung im EPAR ab: für die Berücksichtigung des Total-Symptom Scores (TSS), meint der G-BA, den Studien „die Validität [...] und die klinische Relevanz [...] nicht eindeutig entnehmen“ zu können (S. 8). Demgegenüber stellt der EPAR für den G-BA verbindlich fest: “Regarding symptom relief and QoL, any improvement in this patient population is of value; the results seen in Study 351 study are <u>considered important</u>.” (EPAR⁶, S. 82, Hervorhebung durch den Verfasser). Die Zulassungsbehörde stellt also fest, dass sehr wohl eine klinische</p>	<p>chende Analysen liegen noch nicht vor. Aufgrund ihrer Zusammensetzung sowie fehlender Ergebnisdarstellung zu den Einzelkomponenten ist der Endpunkt „Leukämiefreies Überleben“ <i>in seiner konkret vorliegenden Operationalisierung</i> jedoch in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>In der Studie COMFORT I wurden die Krankheitssymptomatik für sieben Einzelsymptome 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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevanz besteht, sie geht in ihrem Bericht sogar noch weiter und bewertet jede Verbesserung der Symptome für die Patienten als wertvoll.</p> <p>Auf Seite 8 der vorliegenden Nutzenbewertung bemängeln die Autoren die aus ihrer Sicht unklare Validität des Messinstrumentes „Total-Symptom-Score“ (TSS). Darüber hinaus sehen sie die klinische Relevanz einer 50%igen Verbesserung der Symptome, basierend auf den eingereichten Unterlagen als unklar an. Ebenso wird auf den Seiten 29-32 eine nicht mögliche methodische Bewertung der mit Hilfe des zugrunde liegenden „Myelofibrosis Symptoms Assessment Form“ (MFSAF v2.0) gewonnen Daten (insbesondere auf Seite 29) kritisiert.</p> <p>Folgendes ist aus unserer Sicht hierzu anzumerken: das MFSAF-Instrument wurde entwickelt, um das Vorhandensein und die Schwere von Symptomen der Myelofibrose zu evaluieren. In einer Phase-II-Studie hatte sich dieses Instrument als geeignet zum Nachweis von Symptomveränderungen erwiesen. Ebenso konnte eine Korrelation der gemessenen Veränderungen mit objektiven Wirksamkeitsparametern festgestellt werden. In der Folge wurde aus dem MFSAF-Instrument eine vereinfachte Version entwickelt (MFSAF v2.0), welche in der COMFORT I – Studie zur Anwendung kam und im Rahmen dieser Studie auch validiert wurde. Es zeigten sich Korrelationen der MFSAF v2.0 – Ergebnisse mit mehreren anderen validierten</p>	<p>Das Erhebungsinstrument MFSAF v2.0 und die Auswertung als TSS-Gesamtwert wurden in der COMFORT I-Studie erstmalig eingesetzt. Das mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte Dossier (Evidence Dossier, Ruxolitinib (INCB018424), Patient Reported Outcome Measurement Strategy: Symptoms of Myelofibrosis in: “A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia-Myelo-fibrosis (PET-MF)”, The COMFORT-I Trial (Controlled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment Protocol Number INCB 18424-351, Incyte Corporation, 7 March 2011) enthält keine Angaben, die die Validität des MFSAF v2.0/TSS ausreichend belegen.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Instrumenten. Dieser Stellungnahme fügen wir ein Evidenz-Dossier¹³ bei, welches die Resultate dieser Arbeit ausführlich beschreibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p> <p>Die Zulassungsbehörde stellt fest, dass eine klinische Relevanz für die Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität besteht und bewertet jede Verbesserung der Symptome für die Patienten als wertvoll.</p> <p>Die Validität des Fragebogens MFSAF V2.0 ist durch das angefügte Evidenz-Dossier des PU, welches die Resultate dieser Arbeit ausführlich beschreibt, belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Bezüglich der Lebensqualität, welche mithilfe eines Fragebogens bestimmt wurde, stellt der G-BA auf S. 8 bis 9 fest, dass bei der Auswertung von einem „hohen Verzerrungspotential auszugehen ist.“ Weiter führt er aus „auch die fehlende Krankheitsspezifität des QLQ-C30-Fragebogens ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.“ Im EPAR⁶ hinge-</p>	<p>Zusatznutzens von Ruxolitinib wurde die Bewertung der unmittelbaren Ergebnisse zu den untersuchten Einzelsymptomen „Nachtschweiß/Hitzegefühl“, „Juckreiz“, „Oberbauchbeschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen“, „Völlegefühl (vorzeitige Sättigung)“, „Knochen- und Muskelschmerzen“ und „Inaktivität“ als vorrangig gegenüber der Bewertung des TSS-Gesamtwerts eingestuft und im Beschluss berücksichtigt.</p> <p>Der G-BA wertet eine für den Patienten spürbare Abnahme der vorliegend untersuchten Krankheitssymptome im Anwendungsgebiet als patientenrelevant.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen wurden solche Zweifel an der Aussagekraft nicht geäußert. Die Zulassungsbehörde betont lediglich die statische signifikante Verbesserung innerhalb des Ruxolitinib Armes gegenüber dem Placebo Arm.</p> <p>„Using the EORTC QLQ-C30 instrument, although not specifically validated in MF, statistically significant improvements at week 24 in the ruxolitinib arm over the placebo arm were noted in global health status and the majority of functional subscales.“ (S. 79)</p> <p>Im Zusammenhang mit den Feststellungen des G-BA möchten wir auf eine Studie von Kildjian et al. hinweisen¹⁵: darin wurden die EORTC-Scores zu Beginn der COMFORT II – Studie mit denen von Patientenkollektiven mit anderen Tumorentitäten verglichen. Das Ergebnis der Studie war, dass die Myelofibrosepatienten in der COMFORT II – Studie, verglichen mit anderen Krebspatienten ähnlichen Alters, einen vergleichbaren oder schlechteren Lebensqualitätsstatus bzw. eine vergleichbare oder größere Symptomenlast hatten. Die für die Myelofibrosepatienten ermittelten Werte ähnelten denen, die für Lebensqualität und Symptomenlast aus Studien zur akuten myeloischen Leukämie (AML), chronischen myeloischen Leukämie (CML) und Brustkrebs bekannt sind.</p> <p>Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass der EORTC-Score als generisches Messinstru-</p>	<p>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, sowie aufgrund der geringen Rücklaufquote der Erhebungsbögen (COMFORT II) und der Imbalancen zwischen den Studienarmen (COMFORT I, II) lassen sich daher valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ nicht ableiten. 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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ment von einer onkologischen Fachgesellschaft entwickelt worden ist und sich bereits bei der Evaluierung der Lebensqualität anderer onkologischer Erkrankungen bewährt hat, sind der Grund für die Auswahl dieses Fragebogens.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen): Der EORTC QLQ-C30 wurde von einer onkologischen Fachgesellschaft entwickelt und hat sich bei der Evaluierung der Lebensqualität anderer onkologischer Erkrankungen bewährt. Zudem sind die positiven Ergebnisse eines generischen Messinstrumentes, welches das allgemeine Wohlbefinden der Patienten widerspiegelt, patientenrelevant.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u> Auch die Abweichungen des G-BA gegenüber der Bewertung der EMA in Bezug auf die Nebenwirkungen von Ruxolitinib sind unzulässig.</p> <p>Der G-BA stellt auf Seite 9 fest: „Als unerwünschte Ereignisse unter Ruxolitinib sind weiterhin</p>	<p>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.</p> <p>Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Blutungen und Infektionen besonders hervorzuheben. Diese wurden seitens der EMA als besondere Risiken identifiziert, die bei der Anwendung von Ruxolitinib genau beobachtet werden müssen.</u></p> <p>Bezüglich auftretender Blutungen wird im EPAR⁶ ausgeführt, dass diese Nebenwirkung verbreitet ist, aber das erhöhte Blutungsrisiko unter Ruxolitinib akzeptabel ist.</p> <p><i>„Since there was no relevant increase in grade 3-4 or SAE bleeding events, it is believed that the overall increase of 7% in bleeding events in ruxolitinib treated patients in the pivotal studies <u>can be acceptable.</u>“ (S. 82-83, Hervorhebung durch den Verfasser)</i></p> <p>Der G-BA hält die Sicherheit von Ruxolitinib für noch nicht abschließend zu klären.</p> <p><i>Insgesamt bleibt bei der Betrachtung der Nebenwirkungen festzuhalten, dass es sich in beiden Studien um einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum handelt und die <u>Datenlage noch nicht ausreicht, um die Sicherheit von Ruxolitinib abschließend bewerten zu können.</u> Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass es sich bei Ruxolitinib um einen Vertreter</i></p>	<p>auftrat, war studien- und gruppenübergreifend vergleichbar. Auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren die Anteile vergleichbar. Die EMA beschreibt die folgenden Nebenwirkungen als von besonderem Interesse für Ruxolitinib: myelosuppressive Nebenwirkungen, insbesondere Thrombozytopenien und Anämien, und resultierende Komplikationen, insbesondere Blutungen und Infektionen. Diese Ereignisse sind ihrer Art nach auch für die unbehandelte Erkrankung typisch, treten jedoch unter Ruxolitinib häufiger auf.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>einer neuen Wirkstoffklasse handelt, zu der noch keine vergleichbaren Langzeitsicherheitsdaten zur Verfügung stehen.“ (Hervorhebung durch den Verfasser)</i></p> <p>Auch wenn im EPAR⁶ weiteres Monitoring angeordnet wurde, bewertet die Zulassungsbehörde das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt zu diesem Zeitpunkt als positiv.</p> <p><i>“The safety profile of ruxolitinib is considered acceptable in relation to the benefits.“ (S. 82)</i></p> <p>Die vom G-BA vorgenommene Bewertung verstößt hier gegen die von der EMA auf gleicher tatsächlicher Grundlage vorgenommene Nutzen-Risiko-Abwägung, innerhalb derer die EMA eindeutig zu dem Ergebnis gekommen ist, dass der Nutzen von Ruxolitinib das Schadenspotenzial überwiegt. Sonst wäre eine Zulassung nicht erteilt worden.</p> <p>Wir möchten ferner darauf hinweisen, dass die Datenlage für neue Arzneimittel regelmäßig nicht ausreicht, um deren Sicherheit <u>abschließend</u> beurteilen zu können. Strenggenommen ist eine <u>abschließende</u> Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln zu keinem Zeitpunkt möglich, wenngleich auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und Bekanntwerden neuer, bislang</p>	<p>der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

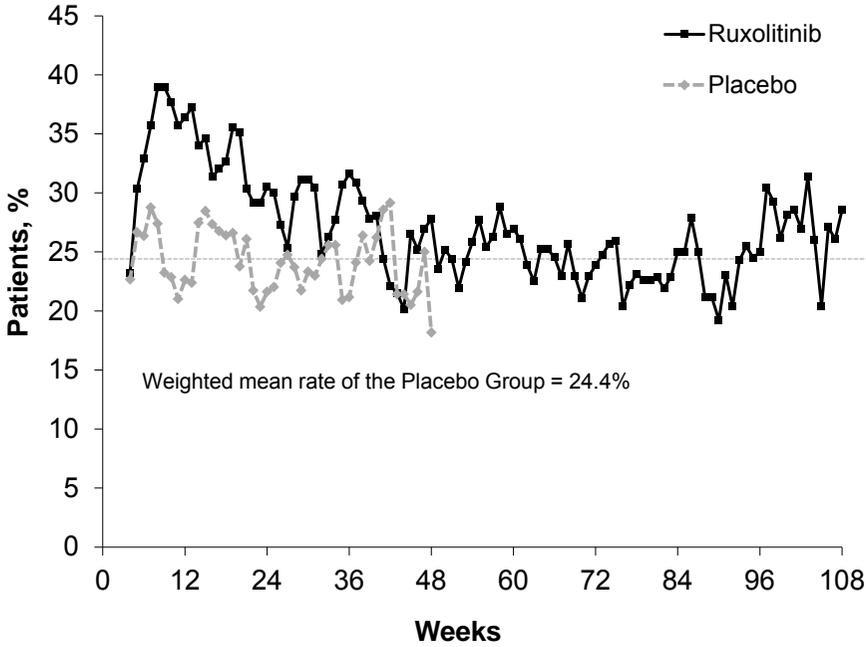
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unbekannter Nebenwirkungen im Laufe der Zeit abnimmt. Aus diesem Grunde werden <u>alle</u> in Verkehr befindlichen Arzneimittel von den zuständigen Zulassungsbehörden bezüglich auftretender Nebenwirkungen überwacht. Wie auf Seite 60 der Nutzenbewertung bereits beschrieben, trägt Novartis den Forderungen der EMA bereits Rechnung und führt geeignete Langzeit-Sicherheitsstudien durch.</p> <p>Auf Seite 9 der Nutzenbewertung geht der G-BA auf die unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion führten ein: <i>„Für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion führten‘ zeigten sich in beiden Studien Gruppenunterschiede zuungunsten von Ruxolitinib (COMFORT I: 40 % vs. 9,3 %; COMFORT II: 63 % vs. 15,1 %). Dies spricht für eine insgesamt schlechtere Verträglichkeit von Ruxolitinib gegenüber dem jeweiligen Komparator.“</i> Bei der Interpretation dieser und anderer Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen den Studienarmen, muss beachtet werden, dass es sich beim Komparator in der COMFORT I – Studie um eine Placebo Therapie handelte². Die Patienten im Vergleichsarm der COMFORT II – Studie erhielten die „Best Available Therapy“ (BAT), was entsprechend dem Studiendesign auch eine „Nichttherapie“ der Myelofibrose erlaubte³. Dementsprechend erhielten auf Basis einer hier möglichen, individuellen Arztentscheidung 32,9%</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patienten des BAT-Arms in der COMFORT II – Studie keine Arzneimitteltherapie gegen Myelofibrose. Insbesondere für die COMFORT I – Studie ist der Unterschied der Zahl der Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, zwischen den Studienarmen gut erklärbar: diese fallen zwangsläufig zuungunsten der Therapie mit einer pharmakologisch aktiven Substanz, hier Ruxolitinib, aus. Ferner ist hier anzumerken, dass alle Dosisreduktionen entsprechend den im jeweiligen Studienprotokoll festgelegten Kriterien erfolgten, d.h. die Durchführung dieser Dosisreduktionen lag nicht im Ermessen der Studienärzte.</p> <p>Insgesamt kann daher <u>nicht</u> pauschal auf eine schlechtere Verträglichkeit von Ruxolitinib geschlossen werden. Die Beschreibung der Nebenwirkungen sollte den Aspekt des Vergleiches gegen Placebo bzw. die Nichttherapie eines großen Teils der Patienten im Vergleichsarm der COMFORT II – Studie nicht unerwähnt lassen.</p> <p>Ebenfalls auf Seite 9 findet sich ein Hinweis auf Anämie und Thrombozytopenie als häufigste hämatologische unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Ruxolitinib. Hierzu sei angemerkt, dass die Analyse von Follow-up-Daten gezeigt hat, dass diese Nebenwirkungen meistens nur vorübergehender Natur sind und auch der Transfusionsbedarf auf das Ausgangsniveau zurückkehrt (vgl. Abbildungen 5 und 6)¹⁰.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abb. 5: Anteil der Patienten, die in den vorangegangenen 4 Wochen Transfusionen roter Blutzellen benötigen haben (COMFORT I)¹⁰</p>  <p>Weighted mean rate of the Placebo Group = 24.4%</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>Abb. 6: Durchschnittliche Hämoglobin-Spiegel^{a,b} (COMFORT II)¹⁰</p> <table border="1" data-bbox="286 1034 1480 1106"> <tr> <td>Ruxolitinib</td> <td>n = 146</td> <td>127</td> <td>127</td> <td>121</td> <td>101</td> <td>101</td> <td>96</td> <td>89</td> <td>78</td> <td>71</td> <td>63</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>BAT</td> <td>n = 73</td> <td>50</td> <td>59</td> <td>53</td> <td>37</td> <td>31</td> <td>29</td> <td>19</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>^a Nur geplante Visiten berücksichtigt.</p> <p>^b Basierend auf der Gesamtdauer der Behandlung (randomisierte Phase und Extensionsphase) für Patienten aus dem Ruxolitinib-Arm und für die Dauer der BAT-Behandlung bis zum Crossover (nur randomisierte Phase) für Patienten die ursprünglich mit BAT behandelt worden waren.</p>			Ruxolitinib	n = 146	127	127	121	101	101	96	89	78	71	63	61	BAT	n = 73	50	59	53	37	31	29	19	10	6	1	0
Ruxolitinib	n = 146	127	127	121	101	101	96	89	78	71	63	61																
BAT	n = 73	50	59	53	37	31	29	19	10	6	1	0																

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p> <p>Die meisten Nebenwirkungen sind vorübergehend oder gut behandelbar. Die Daten aus dem im Stellungnahme-Verfahren eingereichten Follow-Up bestätigen, dass Ruxolitinib in der Langzeitbehandlung über ein akzeptables Nebenwirkungsspektrum verfügt.</p> <p><u>Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG-Berichte – Nr. 145)</u></p> <p>Auf Seite 4 dieses IQWiG-Berichtes zweifeln die Autoren des IQWiG's die im Dossier zu Ruxolitinib gemachten Angaben zur Größe der Zielpopulation an: <i>„Das Institut folgt dem pU nicht darin, die Zielpopulation um die Patienten zu reduzieren, bei denen eine Thrombozytenzahl unter 50 000/mm³ oder eine Neutrophilenzahl von unter 500/mm³ gemessen wird. Dies liegt darin begründet, dass laut Fach- und Gebrauchsinformation keine Kontraindikation für diese Personengruppe besteht, sondern lediglich eine Unterbrechung der Behandlung vorgeschlagen wird. Das Institut geht folglich von einer Gesamtzahl der GKV-Patienten mit Myelofibrose von 1880 Patienten aus.“</i></p> <p>Hierzu ist aus unserer Sicht folgendes zu sagen: die in der Fach- und Gebrauchsinformation¹⁶</p>	<p>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 Ausgangsthorombozytenzahl von $\geq 50.000/\text{ml}$ haben und somit für die Behandlung mit Ruxolitinib grundsätzlich infrage kommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemachte Empfehlung, die Behandlung mit Ruxolitinib zu unterbrechen, bezieht sich auf Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Feststellung der genannten niedrigen Thrombozyten- bzw. Neutrophilenzahlen <u>bereits in Behandlung</u> mit Ruxolitinib befinden. Hingegen ist ein <u>Behandlungsbeginn</u> mit Ruxolitinib unter diesen Umständen, logisch nicht möglich – auch wenn das so nicht wörtlich in der Fachinformation formuliert wurde: eine bei einem Myelofibrosepatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50000/mm³ initiierte Therapie mit Ruxolitinib, sollte entsprechend dem Wortlaut der Fachinformation sofort wieder „unterbrochen“ werden. Ein Therapiestart wäre also gar nicht erst möglich.</p> <p>Dementsprechend wird die Therapie von Patienten mit den genannten niedrigen Thrombozyten- bzw. Neutrophilenzahlen mit Ruxolitinib (JAKAVI®), von der Novartis Pharma GmbH weder empfohlen noch unterstützt, so dass dieses Patientenkollektiv nicht in die Zielpopulation eingeht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p> <p>Das Institut schließt sich den Berechnungen des pU zur Gesamtzahl der GKV-Patienten mit</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Myelofibrose von 1485 Patienten an. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50.000/mm³ kann eine Therapie nicht begonnen werden, da laut Fachinformation bei diesen Patienten ein sofortiges Absetzen von Ruxolitinib erfolgen sollte.</p> <p>Auf den Seiten 5 und 6 werden vom IQWiG die Jahrestherapiekosten für eine Therapie der Myelofibrose für einen Patienten, als auch für die gesamte GKV berechnet. Die genannten Kosten im Bereich von 53.828€ - 81.078€ für den einzelnen Patienten, bzw. im Bereich von 101.107.354€ - 152.426.302€ für die gesamte GKV sehen wir aus zwei Gründen als zu hoch berechnet an:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Wegen der (wie bereits beschrieben) zu hoch berechneten Zielpopulation, und2. Wegen einer unrealistischen Annahme der Maximaldosierung für alle Patienten der Zielpopulation. <p>Neben der kleineren Zielpopulation sollte eine der Versorgungsrealität möglichst nahe kommende Dosisverteilung als Basis der Berechnung der Kostenspannen für den einzelnen Patienten bzw. die gesamte GKV dienen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>In diesem Kontext sollte zunächst beachtet werden, dass die zur Anwendung kommenden Dosierungen von Ruxolitinib im Verlauf der Therapie eher sinken, statt steigen. Das kann bereits den im Rahmen der COMFORT II – Studie gewonnenen Daten entnommen werden (Abbildung 7).</p> <p>Abb. 7: Dosisintensität nach Startdosis (COMFORT II)¹⁰</p> <table border="1" data-bbox="286 1284 1480 1342"> <tr> <td>20 mg bid:</td> <td>n = 90</td> <td>89</td> <td>89</td> <td>89</td> <td>84</td> <td>79</td> <td>74</td> <td>72</td> <td>64</td> <td>62</td> <td>60</td> <td>57</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>15 mg bid:</td> <td>n = 56</td> <td>54</td> <td>52</td> <td>51</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>41</td> <td>39</td> <td>37</td> <td>36</td> <td>32</td> <td>27</td> <td>9</td> </tr> </table>	20 mg bid:	n = 90	89	89	89	84	79	74	72	64	62	60	57	15	15 mg bid:	n = 56	54	52	51	47	45	41	39	37	36	32	27	9	
20 mg bid:	n = 90	89	89	89	84	79	74	72	64	62	60	57	15																	
15 mg bid:	n = 56	54	52	51	47	45	41	39	37	36	32	27	9																	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aktuelle Ergebnisse aus der Marktforschung (Fa. IMS) belegen, dass nur ca. 1,8 % aller Patienten die Maximaldosierung von 2 x 25mg Ruxolitinib täglich erhalten. Die Annahme, dass alle Myelofibrosepapatienten in Deutschland diese Maximaldosierung erhalten, wird also definitiv zu keiner korrekten Kostenberechnung für die GKV führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (Änderungen nachverfolgen):</p> <p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib pro Patient ergeben sich aus den bei Anwendung der laut Fachinformation empfohlenen Standarddosierung von zweimal 20mg täglich anfallenden Verordnungskosten von Ruxolitinib und Addition der Zusatzkosten pro Patient pro Jahr. Die angegebenen Berechnungen dürften die tatsächlich anfallenden Kosten überschätzen, da ein Großteil der Patienten mit niedrigeren Dosierungen behandelt wird und die Dosis im Verlauf der Behandlung im Mittel abnimmt. Der Kostenberechnung des pU kann daher gefolgt werden.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Dossier zur Nutzenbewertung Ruxolitinib (JAKAVI®), Modul 3, Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2, Novartis Pharma GmbH, Stand 07.09.2012; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.
2. **CSR INCB 18424-351**. Sandor V RUXOLITINIB INCB 18424-351 A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Adminis-tered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelo-fibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) 27. April 2011, Novartis, Interne Daten; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.
3. **CSR CINC424A2352**: Waltzman R, Mc Quitty M, Hours-Zesiger P et al., INC424 (ruxolitinib) CINC424A2352 A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets com-pared to best available therapy in subjects with primary yelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). 17. Oktober 2011, Novartis, Interne Daten; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.
4. 4.a BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R; 4b umfassender Überblick LSG Berlin-Brandenburg vom 22.06.2012 – L 1 KR 296/09 KL
5. Hess, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht (Stand: April 2012), § 35a SGB V Rn. 50
6. EPAR, CHMP assessment report Jakavi, 19 April 2012, EMA/465846/2012, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Heruntergeladen am 19.12.2012 von http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Roters, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 92 SGB V Rn. 8c
8. Huster, Gesundheitsrecht 2011, S. 76, 80
9. Kingreen, Neue Zeitschrift für Sozialrecht 2011, S. 441, 446
10. A. Sirulnik, E. Mendelson, V. Stalbovskaya, P. Squier, M. McQuitty, C. N. Harrison, COMFORT-II_2 year update White Paper_Novartis Pharma
11. **CSR INCB 18424-351**. Sandor V RUXOLITINIB INCB 18424-351 A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Adminis-tered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelo-fibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) 27. April 2011, **S. 119**, Novartis, Interne Daten; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.

12. S. Verstovsek et al., Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls; Blood, 2012 120: 1202-1209.
13. Evidenzdossier „Myelofibrosis Symptoms Assessment Form“ (MFSAF v2.0), Evidence Dossier Ruxolitinib (INCB018424), Patient Reported Outcome Measurement Strategy, Incyte Corporation, diese Quelle wurde dem G-BA bereits am 04.01.2013 auf dem Postweg zugesandt.
14. Anderson et al., heruntergeladen am 04.01.2013 von <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>
15. Kiladjian J, Gisslinger H, Passamonti F, Niederwieser D, Mendelson E. Health-Related Quality of Life and Symptom Burden in Patients With Myelofibrosis in the COMFORT-II Study. ASCO 2012, Abstract 6626.
16. Fachinformation JAKAVI[®], Stand: August 2012, Novartis Pharma GmbH

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 28.12.2012 >>
Stellungnahme zu	<< Ruxolitinib >>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Monika Essink/ Dr. Christa Hochhuth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie mit Placebo bzw. „Best Available Therapy“ angemessen?	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.
I	

Stellungnahme Nutzenbewertung Ruxolitinib

Für die Nutzenbewertung wurde die vergleichende Studien COMFORT I herangezogen, die im New England Journal of Medicine [1] in 2012 veröffentlicht wurde. Des Weiteren wurde die vergleichende Studie COMFORT II einbezogen, die ebenfalls im New England Journal of Medicine [2] in 2012 publiziert wurde.

Die Studie COMFORT I vergleicht Ruxolitinib mit Placebo bei den Indikationen „Primäre und Sekundäre Myelofibrose“. In der Studie COMFORT II wird Ruxolitinib mit der „Best Available Therapy“ verglichen. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten vorwiegend antineoplastische Substanzen (51%). Insgesamt 33% der Patienten erhielten keine Therapie, 47% der Patienten wurden mit Hydroxycarbamid behandelt. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um ein seit vielen Jahren in der Therapie der Myelofibrose häufig eingesetztes Medikament [3]. Mehrere Autoren [3, 4] konnten zeigen, dass Hydroxycarbamid nicht nur hinsichtlich des in den beiden Vergleichsstudien gewählten Parameter Milzverkleinerung sondern auch bei den klinisch relevanten Parametern wie Reduktion von Knochenschmerzen, Leukozytose und Thrombzytose zu Ansprechraten > 50% führt. Es liegen darüber hinaus Daten vor, die daraufhin weisen, dass Patienten mit der JAK2V617F-Mutation von einer Hydroxycarbamid-Therapie profitieren [4]. In beiden COMFORT-Studien kam es aufgrund unerwünschter Ereignisse zu einer Dosisreduktion im Ruxolitinib-Arm. Die kontroverse Diskussion verschiedener Autoren [5] hinsichtlich Progression nach Ruxolitinib-Therapie bzw. „Best available Therapy“ (M.D. Diamantidis) sowie der noch ungeklärten Frage, welche Patienten wirklich von einer Ruxolitinib-Behandlung profitieren (I.C. Haznedaroglu), zeigt, dass die Rolle von Ruxolitinib in der Therapie der primären und sekundären Myelofibrose noch nicht endgültig definiert ist.

Nicht nur in Hinblick auf Therapievorteile unter der Gabe von Hydroxycarbamid sondern auch mit Blick auf die deutlich unterschiedlichen Therapiekosten (ca. 900 € pro Patient/Jahr für Hydroxycarbamid versus 53.828 € für Ruxolitinib) sollte der Nutzen der Ruxolitinib-Therapie im Vergleich zu Hydroxycarbamid analysiert werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Srdan Verstovsek, M.D., Ph.D., Ruben A. Mesa, M.D., Jason Gotlib, M.D., Richard S. Levy, M.D., Vikas Gupta, M.D., John F. DiPersio, M.D., Ph.D., John V. Catalano, M.D., Michael Deininger, M.D., Ph.D., Carole Miller, M.D., Richard T. Silver, M.D., Moshe Talpaz, M.D., Elliott F. Winton, M.D., Jimmie H. Harvey, Jr., M.D., Murat O. Arcasoy, M.D., Elizabeth Hexner, M.D., Roger M. Lyons, M.D., Ronald Paquette, M.D., Azra Raza, M.D., Kris Vaddi, Ph.D., Susan Erickson-Viitanen, Ph.D., Iphigenia L. Koumenis, M.S., William Sun, Ph.D., Victor Sandor, M.D., and Hagop M. Kantarjian, M.D.: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis
N Engl J Med 2012; 366:799-807

[2] Claire Harrison, D.M., Jean-Jacques Kiladjian, M.D., Ph.D., Haifa Kathrin Al-Ali, M.D., Heinz Gisslinger, M.D., Roger Waltzman, M.D., M.B.A., Viktoriya Stalbovskaya, Ph.D., Mari McQuitty, R.N., M.P.H., Deborah S. Hunter, Ph.D., Richard Levy, M.D., Laurent Knoops, M.D., Ph.D., Francisco Cervantes, M.D., Ph.D., Alessandro M. Vannucchi, M.D., Tiziano Barbui, M.D., and Giovanni Barosi, M.D.: JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis
N Engl J Med 2012; 366:787-798

[3] Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F.: Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients.
Ann Hematol. 2010 Dec;89(12):1233-7

[4] Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, Mesa RA, Pardanani A, Tefferi A.: The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea
Am J Hematol. 2008 May;83(5):363-5

[5] M.D. Diamantidis, S. Koschmieder, I.C. Haznedaroglu,
Ruxolitinib for Myelofibrosis
N Engl J Med 2012, 366: 2031-2035

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa

Datum	28.12.2012
Stellungnahme zu	Ruxolitinib / Jakavi®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 17. Dezember 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Drug Arzneimittel Ruxolitinib (Jakavi®) von Novartis Pharma GmbH zur Behandlung von chronisch myeloproliferativen Erkrankungen veröffentlicht. Ruxolitinib ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. 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 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller stellt zur Bewertung des Zusatznutzens im Dossier Ruxolitinib im Vergleich zur jeweils in den Zulassungsstudien aufgeführten Vergleichstherapien Placebo bzw. „beste verfügbaren Therapie“ (BAT, Best-Available-Therapy) dar. Die beiden verfügbaren pivotalen Phase-III-Zulassungsstudien COMFORT I (doppelblind) und COMFORT II (offen) waren multizentrisch, parallel, randomisiert kontrolliert. Da es bisher keine zugelassene wirksame Therapie zur Behandlung der Splenomegalie und der verschiedenen Subtypen der Myelofibrose gibt, ist die für einen beträchtlichen Zusatznutzen notwendige Grundvorausset-</p>	<p>Das Kriterium „bisher nicht erreicht“ muss für entsprechend § 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowohl für einen geringen als auch für beträchtlichen oder einen erheblichen Zusatznutzen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Ver-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zung „bisher nicht erreicht“ erfüllt.</p> <p>Der Hersteller leitet aus den Daten der beiden Zulassungsstudien einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, für die Ruxolitinib zugelassen ist, ab. Dies schließt Erwachsene Patienten mit PMF, PET-MF und PEV-MF ein. Er begründet seine Einschätzung mit: (i) dem signifikanten Rückgang der Milzvergrößerung, (ii) der erheblichen Linderung der klinischen Symptomatik und (iii) der starken Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit bei (iv) insgesamt adäquater Verträglichkeit. Die Ergebnisse werden auf Basis der Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Diesem Grundsatz ist der G-BA bei der Bewertung von Ruxolitinib (Jakavi®) auch gefolgt. Der Hersteller beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Auch diesmal hat der G-BA allerdings seine Aussage zum Zusatznutzen vorenthalten. Hierdurch wird die Stellungnahme zur G-BA-eigenen Bewertung deutlich erschwert.</p>	<p>gleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;</p> <ul style="list-style-type: none">- ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen;- ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Bewertung</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Kombination mit 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente, 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen sowie 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU</p> <p>Laut § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V erscheint die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) nicht angebracht, da hiernach der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und somit Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden müssen. Dies führt dazu, dass eigentlich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen nicht quantifiziert werden kann. Dazu im Widerspruch behält sich der G-BA in seiner Verfahrensordnung (VerfO) gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2, auch bei Orphan Drugs das Recht vor, das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu bestimmen und zieht die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Nach Auffassung des vfa ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Orphan drugs durch den G-BA rechtlich nicht vorgesehen (§35a (1) SGB V), dennoch sollte – insofern sich der G-BA die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan drugs vorbehält (G-BA VerfO) – auch bei der Bewertung von solchen Arzneimitteln durch den G-BA im Rahmen des vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens (§35a (3) SGB V) die Möglichkeit gegeben werden,</p>	<p><i>Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Arzneimittel für seltene Leiden und zur Möglichkeit, zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung zunehmen siehe Seiten 39 bis 44 (Novartis, Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten).</i></p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie in allen anderen Stellungnahmen auch, in welchen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in die Tagesordnung der Anhörung als eigenständiger Punkt aufgenommen wird, hierzu Stellung nehmen zu können. Der Hersteller beansprucht nach eigenen Aussagen in seinem Dossier (siehe Abschnitt 2.7 des G-BA Berichtes) einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit PMF, PET-MF und PEV-MF und begründet seine Einschätzung mit: (i) dem signifikanten Rückgang der Milzvergrößerung, (ii) der erheblichen Linderung der klinischen Symptomatik, (iii) der starken Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit bei (iv) insgesamt adäquater Verträglichkeit. Da es bisher keine zugelassene wirksame Therapie zur Behandlung der Splenomegalie und der verschiedenen Subtypen der Myelofibrose gibt, ist nach Auffassung des Herstellers die für einen beträchtlichen Zusatznutzen notwendige Grundvoraussetzung „bisher nicht erreicht“ grundsätzlich erfüllt. Hierzu bezieht allerdings der G-BA Bericht keine Stellung und erschwert somit die Stellungnahmen zu diesen Punkt. Da mit der Beschlussfassung des G-BA auch das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt wird, dies aber im Rahmen der Stellungnahme und mündlichen Anhörung aufgrund einer fehlenden Positionierung des G-BA hierzu nicht vorab diskutiert werden kann, ist der vfa der Auffassung, dass diesbezüglich das Vorgehen seitens des G-BA überdacht werden sollte, um Stellungnahmerechte zu essentiellen Punkten des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nicht grundlos einzuschränken, auch wenn das Stellungnahmeverfahren primär der Informationsbeschaffung dient.</p>	
<p>G-BA Bewertung Zusammenfassung in Kombination mit 3.2 Endpunkte und Effekte</p> <p>Zum primären Endpunkt merkt der G-BA Bericht an: <i>„Der primäre Endpunkt in beiden Studien war die Bestimmung des Anteils an Patienten mit einem Rückgang des Milzvolumens um mindestens 35 % gemessen mittels MRT oder CT</i></p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach 24 (COMFORT I) bzw. 48 (COMFORT II) Wochen. Eine Volumenreduktion um $\geq 35\%$ wurde dabei als klinisch bedeutsam angesehen (Tefferi et al., 2006; Barosi et al., 2005) und als Reponsekriterium zur Dichotomisierung der ausgewerteten Patienten definiert. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt mit verblindeter ITT-Auswertung handelt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen Surrogatendpunkt (unklarer Validität) handelt. Zudem ist das bei diesem Endpunkt angewendete Responsekriterium einer Volumenreduktion um $\geq 35\%$ nicht ausreichend anhand klinischer Daten begründet. Seitens der EMA wird das Responsekriterium unter Berufung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Quellen von Tefferi (2006) und Barosi (2005) als bedeutsam eingestuft. Die EMA folgt der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass eine Abnahme der Milzgröße mit einer Abnahme krankheitsbedingter Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden, hypothetisch das Risiko für eine Splenektomie) einhergeht.“ Nach Auffassung des vfa ist die Wertigkeit des primären Endpunktes Milzvolumen nicht als Surrogatendpunkt von unklarer Validität einzustufen, sondern zu Recht wie auch von der EMA akzeptiert, als bedeutsames Responsekriterium anzusehen. Eine Infragestellung bzw. das in Zweifel ziehen der Wertigkeit eines von der EMA als bedeutsam angesehenen Endpunktes durch den G-BA ist nicht zielführend und führt zu Zielkonflikten zwischen den beiden Institutionen, die dem Hersteller Probleme bei der Studienplanung und der damit notwendigerweise verbundenen Planungssicherheit bereiten, zumal bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen laut Gesetz der Zusatznutzen durch die Zulassung gegeben ist und somit keine Verunsicherungen durch die G-BA Bewertung eigentlich sowohl für Patienten als auch für den Hersteller hervorgerufen werden sollten.</p>	<p>Der G-BA wertet eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbare Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome ist patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Bewertung (i) zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und (ii) zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Richard F. Schlenk, Universitätsklinikum Ulm) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Beraters dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse seiner Bewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, Bewertungen auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch nachdrücklich zu fordern.</p> <p>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</p> <p>In diesem Abschnitt führt das IQWiG an: „Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.“. Der vfa möchte hierzu anmerken, dass bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der Anhörung beim G-BA für das Bewertungsverfahren substanziale Informationen durch klinische und andere Sachverständige sowie durch</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Die Fragebögen zur Beteiligung externer Sachverständiger, Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG sind auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Der G-BA trifft seinen Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die pharmazeutischen Hersteller generiert werden können und somit Informationen bereits vor und nicht alleine mit der Beschlussfassung ergänzt werden können.</p> <p>2.2.2 Prävalenz & Inzidenz in Kombination mit 2.3.5 Jahrestherapiekosten</p> <p>Dort lautet es: „Zur Prävalenz gibt der pU 2 aktuelle Quellen an, wobei nicht präzisiert wird, welche Art der Prävalenz (z. B. Stichtag, Zeitraum) herangezogen wird. Die Repräsentativität ist eingeschränkt, da es sich um Daten aus vergleichbaren europäischen Ländern handelt, aber nicht ausschließlich aus Deutschland. Die Unsicherheit der Daten wird vom pU insofern diskutiert, als begründet Daten aus dem europäischen Raum herangezogen werden.“. Dazu gilt es anzumerken, dass bei fehlenden Daten aus Deutschland zwangsläufig auf andere Länder Bezug genommen werden muss und hier handelt es sich selbst nach Auffassung des IQWiG um <i>vergleichbare europäische Länder</i>. Wieso unter den gegebenen Bedingungen mit der schlechten epidemiologischen Studienlage für Deutschland das Ausweichen auf vergleichbare Länder als ein Vorgehen mit eingeschränkter Repräsentativität bezeichnet wird, ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Des Weiteren muss sich der Hersteller auf die jeweils vorhandenen bzw. auffindbaren Daten beziehen und kann keine epidemiologische Totalerhebung in Deutschland durchführen, weil er (i) kein Mandat hierfür hat und (ii) andere Institutionen (wie beispielsweise das RKI) dafür zuständig sind. Die Hersteller bemühen sich – wie auch in diesem Fall geschehen – auch weitere Datenquellen einzubeziehen.</p> <p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>In diesem Abschnitt heißt es: „Das Institut folgt dem pU nicht darin, die Zielpo-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>pulation um die Patienten zu reduzieren, bei denen eine Thrombozytenzahl unter 50 000/mm³ oder eine Neutrophilenzahl von unter 500/mm³ gemessen wird. Dies liegt darin begründet, dass laut Fach- und Gebrauchsinformation keine Kontraindikation für diese Personengruppe besteht, sondern lediglich eine Unterbrechung der Behandlung vorgeschlagen wird. Das Institut geht folglich von einer Gesamtzahl der GKV-Patienten mit Myelofibrose von 1880 Patienten aus.“.</i></p> <p>Der vfa merkt dazu an, dass eine Empfehlung in der Fach- und Gebrauchsinformation durchaus Einfluss auf die Versorgung der Zielpopulation nimmt und dies nicht vom IQWiG in Abrede gestellt werden kann. Ein fachinformationskonformer Einsatz des Arzneimittels bedingt auch die Berücksichtigung der entsprechenden Empfehlung, es sei denn dem IQWiG läge Evidenz vor, dass solche Informationen und Empfehlungen in Gebrauchs- und Fachinformationen zu Arzneimitteln in Deutschland systematisch von den einsetzenden Ärzten ignoriert werden. Dem vfa zumindest liegen keine Ergebnisse aus Versorgungsforschungsstudien in Deutschland vor, von denen auszugehen ist, dass dem so ist. Weiter lautet es im IQWiG Bericht: <i>„Die Jahrestherapiekosten werden vom pU für eine Zielpopulation von 1485 Patienten mit 79.935.144,30 € angegeben. Die Jahrestherapiekosten für eine Zielpopulation von 1880 Patienten mit einer Spanne für die Standard- / Anfangsdosis und maximale Dosierung werden demgegenüber vom Institut mit 101.197.354 bis 152.426.302 € berechnet.“</i> Dazu gilt es anzumerken, dass das IQWiG eigenartigerweise bei der Dosis (Standard- / Anfangsdosis und maximale Dosierung) mit einer Spanne arbeitet, die auch das entsprechende Kostengeschehen widerspiegelt – ein Vorgehen, das einer konventionellen Sensitivitätsanalyse in der Gesundheitsökonomie gleichkommt – bei der Bestimmung der Zielpopulationsgröße allerdings rein konservativ und realitätsfremd die größtmögliche Zielpopulation von 1880 Patienten unter</p>	<p>Der G-BA nimmt eine Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von bis zu ca. 1600 Patienten an.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ignorierung der fach- und gebrauchsinformationsrelevanten Empfehlung zum Therapieabbruch ansetzt, ohne analog zum vorherigen Vorgehen zumindest eine Spanne zur Zielpopulationsgröße im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zwischen 1485 und 1880 Patienten mit entsprechenden Konsequenzen für das erwartete Kostengeschehen anzugeben. Einseitig zulasten des Herstellers konservativ angesetzte Kostenszenarien können im Allgemeinen und speziell auch für Orphan Drugs nicht zielführend sein, zumal für Letztere eine Umsatzschwelle von jährlich 50 10⁶ € vorgesehen ist und der Hersteller in seiner eigenen Prognose diese mit 79.935.144,30 € bereits übertrifft.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 **Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.**

Datum	05.01.2013
Stellungnahme zu	Ruxolitinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Ruxolitinib wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Ruxolitinib und die Berechnungen des IQWiG zu Patientenzahl und Kosten sind detailliert und Methoden-orientiert durchgeführt. Dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, dass die für einen beträchtlichen Zusatznutzen notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind, wird in dem Bericht nicht widersprochen. Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Myelofibrose und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ruxolitinib ist ein effektives Medikament zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder anderer krankheitsbedingter Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie bzw. nach Polycythaemia Vera. Symptomatik und Ansprechen bestimmen Indikation und Dauer der Therapie.	
<ul style="list-style-type: none">• Die spezifischen unerwünschten Ereignisse von Ruxolitinib überlagern sich mit Myelofibrose-bedingten Komplikationen. Schwere Nebenwirkungen sind durch geeignete Maßnahmen überwacht- und behandelbar.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Mangels umfassender und flächendeckender Register ist die Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland nicht exakt zu bestimmen.	
<ul style="list-style-type: none">• Der Bericht des G-BA hat redaktionelle Defizite. U. a. wird der bei diesem Krankheitsbild wichtige Begriff der Thrombozythämie/Thrombozytämie wiederholt falsch verwendet.	Erratum: - Thrombozytämie statt richtig Thrombozytopenie auf S. 9 Z. 25; S. 23 Tabelle 5 unter "Nebenwirkungen"; S. 48 Z. 31.; S. 49 Z. 1; S. 55 Z. 30, S. 57 Z. 25; S. 70 Nr. 16 Z. 20 und S. 100 Nr. 16 Z. 14. - Thrombozytopenie statt Thrombozytämie auf S. 10 Z. 17.
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>3.1. Therapie von Patienten mit Myelofibrose</p> <p>Der Krankheitsverlauf ist chronisch. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie empfiehlt, dass Patienten mit einem nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) kalkulierten Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko 1-Profil ohne klinische Probleme aufgrund der relativ guten Prognose einer abwartenden Strategie (Watch & Wait) zugeführt oder in ein entsprechendes Studienkonzept aufgenommen werden. Patienten mit Intermediärrisiko 2- oder Hochrisiko-Profil und Patienten mit symptomatischem Intermediärrisiko 1-Profil, die nicht einer kurativen allogenen Stammzell-transplantation zugeführt werden können, sollten problemorientiert palliativ oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden [2].</p> <p>Die allogene Stammzelltransplantation von einem HLA-kompatiblen Spender ist die einzige kurative Therapieoption. Die bisher verfügbare, medikamentöse Therapie ist nicht sehr wirksam. Sie zielt auf die mye-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>loproliferative Grundkrankheit. Eingesetzt werden Medikamente der Chemotherapie (Hydroxyurea, Cytarabin), Immunmodulatoren (Interferon alpha, Lenalidomid, Thalidomid), Hormone (Androgene, Glukokortikoide, Erythropoetin) und andere. In Deutschland ist keines dieser Medikament für die Therapie der Myelofibrose zugelassen. Weitere, rein Symptom-orientierte Therapieoptionen sind die Bestrahlung der Milz und die Splenektomie.</p> <p>3. 2. Ruxolitinib</p> <p>3. 2. 1. Grundlagen</p> <p>Ruxolitinib ist die erste klinisch verfügbare Substanz, die gezielt in den JAK/STAT-Signalübertragungsweg eingreift. Es ist ein wirksamer Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Als Klasse I-Inhibitor hemmt Ruxolitinib die Aktivierung von JAK2, unabhängig vom Mutationsstatus. Ruxolitinib wurde im November 2011 unter dem Namen Jakafi® von der FDA und im August 2012 unter dem Namen Jakavi® von der EMA jeweils im Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Indikation ist die Behandlung von Erwachsenen mit Myelofibrose <u>und</u> Splenomegalie oder anderen Krankheitssymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen oder Gewichtsverlust. Ruxolitinib wird oral appliziert.</p> <p>3. 2. 2. Nutzen für den Patienten</p> <p>Der potenzielle Nutzen für Myelofibrose-Patienten wurde in zwei Phase III-Studien, COMFORT-I und COMFORT-II, getestet [3, 4].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Studie	Risiko- gruppe	Kon- trolle	Neue Me- thode	N ¹	Reduktion der Milz- größe ² (HR ³)	Sympto- me ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)		
COM- FORT-I	PMF (hohes, interme- diäres Risiko), Post-PV MF ⁶ Post-ET MF ⁶	Place- bo	Rux ⁷	309	0,7 vs 41,9 ⁸ p < 0,001	5,3 vs 45,9 ⁹ p < 0,001	0,58 ¹⁰ p = 0,028		
COM- FORT-II	PMF (hohes, interme- diäres Risiko), Post-PV MF Post-ET MF	andere Thera- pie ⁷	Rux	244 (2:1 ran- do- mi- siert)	0 vs 28 p < 0,001	-0,9 vs 11,3 ¹¹	0,52 (0,53 – 1,00)		

¹ N – Anzahl Patienten; ² Reduktion der Milzgröße – definiert als $\geq 35\%$ nach 24 Wochen; ³ HR –

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Symptome – unterschiedliche Mess-Instrumente in den beiden Studien; ⁵ ÜL – Überlebensrate nach 104 Wochen; ⁶ PMF – Primäre Myelofibrose, Post-PV MF – sekundäre Myelofibrose nach Polycythaemia Vera, Post-ET MV – sekundäre Myelofibrose nach Essenzieller Thrombozythämie; ⁷Therapie: Rux - Ruxolitinib, andere Therapie - Therapie nach Wahl der behandelnden Ärzte; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁹ Score aller belastenden Symptome; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie, ggf. mit Konfidenzintervall; ¹¹ FACT-Lym Score;</p> <p>In beiden Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion der Milzgröße und zu einem signifikanten Rückgang krankheitsbedingter Symptome. Ruxolitinib hatte keinen signifikanten Einfluss auf andere Krankheitsmanifestationen wie den Grad der Fibrose im Knochenmark, den prozentualen Anteil des neoplastischen Zellklons oder die Zahl von Blasten im peripheren Blut [5]. Später durchgeführte, aktuell vorgestellte Auswertungen der Überlebenszeit zeigen für die COMFORT-I und COMFORT-II Studien Verbesserungen der Überlebensraten nach 2 Jahren für Patienten im Ruxolitinib-Arm [6, 7]. Dieser Parameter war nicht das primäre Studienziel und ist klinisch nicht das primäre Behandlungsziel.</p> <p>Methodisch ist die in der COMFORT-II-Studie verwendete Kaplan-Meier-Methode für die Erfassung der Dynamik des Ansprechens (Zeit zur Reduktion des Milzvolumens um $\leq 35\%$) zu kritisieren, da dieser Parameter durch konkurrierende Ereignisse (Progression, Tod, Verlassen der Studie, etc.) beeinflusst wird. Besser wäre die Verwendung der „Competing Risk“ Methode gewesen. Da der Unterschied der Milzgröße</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ßenreduktion zwischen Ruxolitinib und dem Vergleichsarm jedoch erheblich ist, spielt dieses methodische Problem bei der Nutzenbewertung keine Rolle.</p> <p>3. 2. 3. Schaden für den Patienten</p> <p>Die Therapie mit Ruxolitinib ist subjektiv gut verträglich. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse war in der COMFORT-I Studie gleich zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe (11,0 vs 10,6%), bzw. zwischen der Verum- und der anderen Therapiegruppe (8 vs 5%) in der COMFORT-II Studie. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Placebo-kontrollierten COMFORT-I Studie auftraten, waren Anämie (45,2 vs 19,2%), Thrombozytopenie (12,9 vs 1,3%), Neutropenie (7,1 vs 2,0%), und Fatigue (5,2 vs 6,6%). Die im Vordergrund stehenden, hämatologischen Nebenwirkungen überlagern sich mit den krankheitsbedingten Veränderungen des Blutbilds, sind Gegenstand der bei diesen Patienten regelmäßig durchgeführten Blutbilder, und sind beherrschbar.</p> <p>Das Zielkriterium „Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in der COMFORT-II-Studie ist nur eingeschränkt bewertbar, da in dem heterogenen Vergleichsarm z.T. regelhaft Dosisanpassungen aufgrund von Blutbildveränderungen vorgenommen werden müssen (z.B. Dosisanpassung von Hydroxyurea). Insofern ist die Dosisanpassung häufig Standard und deshalb nicht als negatives Zielkriterium zu beurteilen.</p> <p>Die Beobachtungszeiten sind zu kurz für eine abschließende Bewertung von Langzeittoxizität. Die eigenen Erfahrungen in Deutschland und ak-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung / Zusammenfassung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tuell vorgestellte Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien zeigen die hohe Relevanz langfristiger Pharmakovigilanz. Bisher gibt es keinen Hinweis auf unerwartete Langzeittoxizität. In einer gerade auf dem ASH vorgestellten Nachbeobachtungsanalyse der COMFORT I Studie sank der Anteil jener Patienten, die anfangs unter Ruxolitinib Erythrozyten-Transfusionen erhielten über die Zeit auf Placeboarm ähnliche Werte ab, so dass zumindest bei einem Teil der mit Ruxolitinib behandelten Patienten die Therapie-induzierte Anämie reversibel scheint. Andererseits sind in Einzelfällen schwerwiegende Krankheitsbilder nach komplettem Absetzen der Substanz beobachtet worden. Auch diese Absetzphänomene (withdrawal symptoms) sollten Gegenstand zukünftiger klinischer Untersuchungen sein.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib</p> <p>Aufgrund des Status von Ruxolitinib als neuem Wirkstoff für ein seltenes Leiden wurden die Daten zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens vom G-BA zusammengestellt. Das IQWiG wurde mit der Bewertung der Zahl von GKV-Patienten und den Kosten der Therapie für die gesetzlichen Krankenkassen beauftragt.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bestimmung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht Gegenstand des Verfahrens bei neuen Wirkstoffen für seltene Leiden. Es ist jedoch festzustellen, dass die in den COMFORT-I und -II Studien gewählten Vergleichsarmede dem Stand des Wissens entsprechen. Es gibt in Deutschland keine zugelassenen Wirkstoffe für die Therapie von Patienten mit Myelofibrose. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Onkologie empfiehlt Hydroxurea als Standardtherapie [2]. 66% der Patienten in den beiden Zulassungsstudien waren mit diesem Medikament bereits vorbehandelt.</p> <p>Im G-BA Bericht wird die fehlende Verblindung in der COMFORT-II Studie kritisiert (3.2.2. weitere Endpunkte: Lebensqualität, Seite 55 und 56). Ruxolitinib wird oral appliziert. Da die Vergleichstherapie auch intravenös, intramuskulär bzw. subkutan zu applizierende Medikamente enthielt, ist dieser Kritikpunkt nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Eine adäquate Verblindung des Patienten, des Behandlers und weiterer an der Studie beteiligten Personen dient der Minimierung des Verzerrungspotenzials insbesondere hinsichtlich der Erfassung subjektiver und/oder patientenberichteter Endpunkte. Eine Verblindung unterschiedlich zu applizierender Darreichungsformen ist über ein Double-Dummy-Design grundsätzlich möglich.</p>
	<p>4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der G-BA Bericht listet sehr detailliert den Einfluss von Ruxolitinib auf die Milzgröße, vor allem aber auf krankheitsbedingte Symptome und andere Parameter der Lebensqualität auf. Der G-BA Bericht macht dankenswerterweise deutlich, wie wichtig der positive Einfluss von Ruxolitinib auf Symptome und Allgemeinbefinden der Patienten ist. Die COMFORT-I und –II Studien sind ein gutes Beispiel für die Argumentation der letzten Jahre, dass es gerade in der Therapie von über Jahre chronisch verlaufenden Erkrankungen nicht nur um eine Verlängerung der Überlebenszeit, sondern wesentlich um eine Verbesserung der Lebensqualität geht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines</p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome ist patientenrelevant.</p> <p>In Betrachtung des Endpunktes „Morbidity“ 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 therapierelevanten 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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidity,</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beträchtlichen Zusatznutzens, da die dafür notwendigen Grundvoraussetzungen grundsätzlich erfüllt sind. Der G-BA Bericht widerspricht diesem Antrag nicht (Abschnitt 2.7, Seite 50).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. Häufigkeit der Erkrankung</p> <p>Exakte Daten zur Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland liegen nicht vor. Basierend auf europäischen Schätzungen geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Zielpopulation von 1.485, das IQWiG auf derselben Datenbasis von 1.880 Patienten aus. Die Differenz resultiert aus einer unterschiedlichen Bewertung von Patienten</p>	<p>Die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird mit bis zu ca. 1600 Patienten angenommen.</p> <p>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) ent-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für die Therapie mit Ruxolitinib qualifizieren.</p> <p>Ruxolitinib sollte nicht bei Patienten mit einer Thrombozytopenie <50.000/μl bzw. einer Neutropenie von < 500/μl eingesetzt werden. Da diese Zytopenien krankheitsbedingt auftreten, können sie als Kontraindikation persistieren. Damit wird die Zahl von mit Ruxolitinib behandelbaren Patienten reduziert und entsprechen eher den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Zukünftig kann es zu einer Erweiterung der Indikation kommen. Sowohl für die COMFORT I- als auch die COMFORT II-Studie mussten die Patienten Thrombozytenzahlen >100.000 /μl für den Studieneinschluss haben. Jetzt gibt es erste Sicherheitsdaten für die Ruxolitinib-Therapie von Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und 100.000, die die behandelnden Ärzte zur Behandlung symptomatischer Patienten mit Thrombozytopenie nutzen können [8].</p> <p>Informationen über bisherige Verordnungen aus dem Datenbestand der gesetzlichen Krankenkassen könnten zur Klärung der Zahlen beitragen.</p>	<p>spricht dies 2.209 Patienten in Deutschland. Es wird davon ausgegangen, dass davon etwa 80 % (1.767 Patienten) eine Ausgangs-Thrombozytenzahl von \geq 50.000/ml haben und somit für die Behandlung mit Ruxolitinib grundsätzlich infrage kommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Redaktionelle Bearbeitung</p> <p>Der G-BA Bericht enthält eine Reihe orthographischer, grammatikalischer und auch inhaltlicher Fehler. Exemplarisch wird wiederholt die ‚Thrombozytämie‘ im Zusammenhang mit unerwünschten Wirkungen von Ruxolitinib erwähnt, oft gemeinsam mit Anämie. Wahrscheinlich ist in den jeweiligen Zusammenhängen ‚Thrombozytopenie‘ und nicht ‚Thrombozythämie‘ gemeint. Wir möchten davon ausgehen, dass es sich hierbei um redaktionelle Mängel handelt.</p>	<p>Erratum:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytämie statt richtig Thrombozytopenie auf S. 9 Z. 25; S. 23 Tabelle 5 unter "Nebenwirkungen"; S. 48 Z. 31.; S. 49 Z. 1; S. 55 Z. 30, S. 57 Z. 25; S. 70 Nr. 16 Z. 20 und S. 100 Nr. 16 Z. 14. - Thrombozytopenie statt Thrombozytämie auf S. 10 Z. 17.

Literaturverzeichnis

1. Lengfelder E, Petrides PE, Grießhammer M: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe>
2. Grießhammer M, Petrides PE, Lengfelder E: Primäre Myelofibrose (PMF). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>
3. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK et al.: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 366: 787-798, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
5. Contantinescu SN, Vainchenker W: Small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms: are we aiming for the right targets? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:553-560, 2012. DOI: [10.1182/asheducation-2012.1.553](https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.553)
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Long-term outcome of ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: durable reductions in spleen volume, improvements in quality of life, and overall survival advantage in COMFORT-I. Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 800, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/800?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=verstovsek&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&fulltext=800&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>
7. Cervantes F, Kiladjan JJ, Niederwieser D: Long-term safety, efficacy, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF). Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 801, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/801?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=Cervantes&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&fulltext=801&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>
8. Talpaz M, Paquette R, Afrin L et al.: Efficacy, Hematologic Effects, and Dose of Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients with Low Starting Platelet Counts (50–100 x 10⁹/L): A Comparison to Patients with Normal or High Starting Platelet Counts. Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 176, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/176?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Ruxolitinib+Talpaz&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=120&issue=21&resourcetype=HWCIT>

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V
und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 145**

Ruxolitinib

veröffentlicht am 17. Dezember 2012

Vorgangsnummer 2012-09-15-D-032

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Therapie von Patienten mit Myelofibrose
 3. 2. Ruxolitinib
 3. 2. 1. Grundlagen
 3. 2. 2. Nutzen für den Patienten
 3. 2. 3. Schaden für den Patienten
4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens
 4. 3. Häufigkeit der Erkrankung
 4. 4. Redaktionelle Anmerkung
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Ruxolitinib wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Ruxolitinib und die Berechnungen des IQWiG zu Patientenzahl und Kosten sind detailliert und Methoden-orientiert durchgeführt. Dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, dass die für einen beträchtlichen Zusatznutzen notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind, wird in dem Bericht nicht widersprochen. Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Myelofibrose und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Ruxolitinib ist ein effektives Medikament zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder anderer krankheitsbedingter Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie bzw. nach Polycythaemia Vera. Symptomatik und Ansprechen bestimmen Indikation und Dauer der Therapie.
- Die spezifischen unerwünschten Ereignisse von Ruxolitinib überlagern sich mit Myelofibrose-bedingten Komplikationen. Schwere Nebenwirkungen sind durch geeignete Maßnahmen überwacht- und behandelbar.
- Mangels umfassender und flächendeckender Register ist die Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland nicht exakt zu bestimmen.

- Der Bericht des G-BA hat redaktionelle Defizite. U. a. wird der bei diesem Krankheitsbild wichtige Begriff der Thrombozythämie/Thrombozytämie wiederholt falsch verwendet.

2. Einleitung

Myelofibrose ist eine seltene hämatologische Erkrankung, bei der das normale blutbildende Knochenmark durch bindegewebige Strukturen ersetzt wird. Myelofibrose kann primär oder sekundär bei verschiedenen Neoplasien aus der Gruppe der Chronischen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) auftreten [1]. Mögliche Ursachen sind die Primäre Myelofibrose (PMF) oder späte Stadien von Polycythaemia vera (PV) oder Essenzieller Thrombozythämie (ET).

Das klinische Bild ist charakterisiert durch die ineffektive Hämatopoese mit verminderter Bildung der drei Blutreihen (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten), Allgemeinsymptome und Beeinträchtigungen durch kompensatorische und neoplastische Blutbildung außerhalb des Knochenmarks. Diese findet vor allem in der Milz und – weniger ausgeprägt – in der Leber statt. In fortgeschrittenen Stadien kann die vergrößerte Milz mehr als die Hälfte des Bauchraums einnehmen mit symptomatischer Verdrängung anderer Organe.

Die Gruppe der Chronischen Myeloproliferativen Neoplasien ist klinisch und biologisch heterogen. Ein gemeinsames pathogenetisches Merkmal ist die Fehlregulation des JAK/STAT Signalübertragungswegs. Dies kann durch eine Mutation von JAK2 verursacht. Die häufigste dieser Mutationen *JAK2^{V617F}* wird bei mehr als 95% der Patienten mit Polycythaemia vera und bei etwa der Hälfte von Patienten mit Primärer Myelofibrose und Essenzieller Thrombozythämie nachgewiesen.

3. Stand des Wissens

3. 1. Therapie von Patienten mit Myelofibrose

Der Krankheitsverlauf ist chronisch. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie empfiehlt, dass Patienten mit einem nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) kalkulierten Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko 1-Profil ohne klinische Probleme aufgrund der relativ guten Prognose einer abwartenden Strategie (Watch & Wait) zugeführt oder in ein entsprechendes Studienkonzept aufgenommen werden. Patienten mit Intermediärrisiko 2- oder Hochrisiko-Profil und Patienten mit symptomatischem Intermediärrisiko 1-Profil, die nicht einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden können, sollten problemorientiert palliativ oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden [2].

Die allogene Stammzelltransplantation von einem HLA-kompatiblen Spender ist die einzige kurative Therapieoption. Die bisher verfügbare, medikamentöse Therapie ist nicht sehr wirksam. Sie zielt auf die myeloproliferative Grundkrankheit. Eingesetzt werden Medikamente der Chemotherapie (Hydroxyurea, Cytarabin), Immunmodulatoren (Interferon alpha, Lenalidomid, Thalidomid), Hormone (Androgene, Glukokortikoide, Erythropoetin) und andere. In Deutschland ist keines dieser Medikament für die Therapie der Myelofibrose zugelassen. Weitere, rein Symptom-orientierte Therapieoptionen sind die Bestrahlung der Milz und die Splenektomie.

3. 2. Ruxolitinib

3. 2. 1. Grundlagen

Ruxolitinib ist die erste klinisch verfügbare Substanz, die gezielt in den JAK/STAT-Signalübertragungsweg eingreift. Es ist ein wirksamer Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Als Klasse I-Inhibitor hemmt Ruxolitinib die Aktivierung von JAK2, unabhängig vom

Mutationsstatus. Ruxolitinib wurde im November 2011 unter dem Namen Jakafi® von der FDA und im August 2012 unter dem Namen Jakavi® von der EMA jeweils im Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Indikation ist die Behandlung von Erwachsenen mit Myelofibrose und Splenomegalie oder anderen Krankheitssymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen oder Gewichtsverlust. Ruxolitinib wird oral appliziert.

3. 2. 2. Nutzen für den Patienten

Der potenzielle Nutzen für Myelofibrose-Patienten wurde in zwei Phase III-Studien, COMFORT-I und COMFORT-II, getestet [3, 4].

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ² (HR ³)	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)
COMFORT-I	PMF (hohes, intermediäres Risiko), Post-PV MF ⁶ Post-ET MF ⁶	Placebo	Rux ⁷	309	0,7 vs 41,9 ⁸ p < 0,001	5,3 vs 45,9 ⁹ p < 0,001	0,58 ¹⁰ p = 0,028
COMFORT-II	PMF (hohes, intermediäres Risiko), Post-PV MF Post-ET MF	andere Therapie ⁷	Rux	244 (2:1 randomisiert)	0 vs 28 p < 0,001	-0,9 vs 11,3 ¹¹	0,52 (0,53 – 1,00)

¹ N – Anzahl Patienten; ² Reduktion der Milzgröße – definiert als $\geq 35\%$ nach 24 Wochen; ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Symptome – unterschiedliche Mess-Instrumente in den beiden Studien; ⁵ ÜL – Überlebensrate nach 104 Wochen; ⁶ PMF – Primäre Myelofibrose, Post-PV MF – sekundäre Myelofibrose nach Polycythaemia Vera, Post-ET MV – sekundäre Myelofibrose nach Essenzieller Thrombozythämie; ⁷ Therapie: Rux - Ruxolitinib, andere Therapie - Therapie nach Wahl der behandelnden Ärzte; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁹ Score aller belastenden Symptome; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie, ggf. mit Konfidenzintervall; ¹¹ FACT-Lym Score;

In beiden Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion der Milzgröße und zu einem signifikanten Rückgang krankheitsbedingter Symptome. Ruxolitinib hatte keinen signifikanten Einfluss auf andere Krankheitsmanifestationen wie den Grad der Fibrose im Knochenmark, den prozentualen Anteil des neoplastischen Zellklons oder die Zahl von Blasten im peripheren Blut [5]. Später durchgeführte, aktuell vorgestellte Auswertungen der Überlebenszeit zeigen für die COMFORT-I und COMFORT-II Studien Verbesserungen der Überlebensraten nach 2 Jahren für Patienten im Ruxolitinib-Arm [6, 7]. Dieser Parameter war nicht das primäre Studienziel und ist klinisch nicht das primäre Behandlungsziel.

Methodisch ist die in der COMFORT-II-Studie verwendete Kaplan-Meier-Methode für die Erfassung der Dynamik des Ansprechens (Zeit zur Reduktion des Milzvolumens um $\leq 35\%$) zu kritisieren, da dieser Parameter durch konkurrierende Ereignisse (Progression, Tod, Verlassen der Studie, etc.) beeinflusst wird. Besser wäre die Verwendung der „Competing Risk“

Methode gewesen. Da der Unterschied der Milzgrößenreduktion zwischen Ruxolitinib und dem Vergleichsarm jedoch erheblich ist, spielt dieses methodische Problem bei der Nutzenbewertung keine Rolle.

3. 2. 3. Schaden für den Patienten

Die Therapie mit Ruxolitinib ist subjektiv gut verträglich. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse war in der COMFORT-I Studie gleich zwischen der **Verum-** und der **Placebo-**Gruppe (**11,0** vs **10,6%**), bzw. zwischen der **Verum-** und der anderen Therapiegruppe (**8** vs **5%**) in der COMFORT-II Studie. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Placebo-kontrollierten COMFORT-I Studie auftraten, waren Anämie (**45,2** vs **19,2%**), Thrombozytopenie (**12,9** vs **1,3%**), Neutropenie (**7,1** vs **2,0%**), und Fatigue (**5,2** vs **6,6%**). Die im Vordergrund stehenden, hämatologischen Nebenwirkungen überlagern sich mit den krankheitsbedingten Veränderungen des Blutbilds, sind Gegenstand der bei diesen Patienten regelmäßig durchgeführten Blutbilder, und sind beherrschbar.

Das Zielkriterium „Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in der COMFORT-II-Studie ist nur eingeschränkt bewertbar, da in dem heterogenen Vergleichsarm z.T. regelhaft Dosisanpassungen aufgrund von Blutbildveränderungen vorgenommen werden müssen (z.B. Dosisanpassung von Hydroxyurea). Insofern ist die Dosisanpassung häufig Standard und deshalb nicht als negatives Zielkriterium zu beurteilen.

Die Beobachtungszeiten sind zu kurz für eine abschließende Bewertung von Langzeittoxizität. Die eigenen Erfahrungen in Deutschland und aktuell vorgestellte Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien zeigen die hohe Relevanz langfristiger Pharmakovigilanz. Bisher gibt es keinen Hinweis auf unerwartete Langzeittoxizität. In einer gerade auf dem ASH vorgestellten Nachbeobachtungsanalyse der COMFORT I Studie sank der Anteil jener Patienten, die anfangs unter Ruxolitinib Erythrozyten-Transfusionen erhielten über die Zeit auf Placeboarm ähnliche Werte ab, so dass zumindest bei einem Teil der mit Ruxolitinib behandelten Patienten die Therapie-induzierte Anämie reversibel scheint. Andererseits sind in Einzelfällen schwerwiegende Krankheitsbilder nach komplettem Absetzen der Substanz beobachtet worden. Auch diese Absetzphänomene (withdrawal symptoms) sollten Gegenstand zukünftiger klinischer Untersuchungen sein.

4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib

Aufgrund des Status von Ruxolitinib als neuem Wirkstoff für ein seltenes Leiden wurden die Daten zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens vom G-BA zusammengestellt. Das IQWiG wurde mit der Bewertung der Zahl von GKV-Patienten und den Kosten der Therapie für die gesetzlichen Krankenkassen beauftragt.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Bestimmung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht Gegenstand des Verfahrens bei neuen Wirkstoffen für seltene Leiden. Es ist jedoch festzustellen, dass die in den COMFORT-I und –II Studien gewählten Vergleichsarme dem Stand des Wissens entsprechen. Es gibt in Deutschland keine zugelassenen Wirkstoffe für die Therapie von Patienten mit Myelofibrose. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie empfiehlt Hydroxurea als Standardtherapie [2]. 66% der Patienten in den beiden Zulassungsstudien waren mit diesem Medikament bereits vorbehandelt.

Im G-BA Bericht wird die fehlende Verblindung in der COMFORT-II Studie kritisiert (3.2.2. weitere Endpunkte: Lebensqualität, Seite 55 und 56). Ruxolitinib wird oral appliziert. Da die

Vergleichstherapie auch intravenös, intramuskulär bzw. subkutan zu applizierende Medikamente enthielt, ist dieser Kritikpunkt nicht nachvollziehbar.

4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA Bericht listet sehr detailliert den Einfluss von Ruxolitinib auf die Milzgröße, vor allem aber auf krankheitsbedingte Symptome und andere Parameter der Lebensqualität auf. Der G-BA Bericht macht dankenswerterweise deutlich, wie wichtig der positive Einfluss von Ruxolitinib auf Symptome und Allgemeinbefinden der Patienten ist. Die COMFORT-I und -II Studien sind ein gutes Beispiel für die Argumentation der letzten Jahre, dass es gerade in der Therapie von über Jahre chronisch verlaufenden Erkrankungen nicht nur um eine Verlängerung der Überlebenszeit, sondern wesentlich um eine Verbesserung der Lebensqualität geht.

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens, da die dafür notwendigen Grundvoraussetzungen grundsätzlich erfüllt sind. Der G-BA Bericht widerspricht diesem Antrag nicht (Abschnitt 2.7, Seite 50).

4. 3. Häufigkeit der Erkrankung

Exakte Daten zur Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland liegen nicht vor. Basierend auf europäischen Schätzungen geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Zielpopulation von 1.485, das IQWiG auf derselben Datenbasis von 1.880 Patienten aus. Die Differenz resultiert aus einer unterschiedlichen Bewertung von Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für die Therapie mit Ruxolitinib qualifizieren.

Ruxolitinib sollte nicht bei Patienten mit einer Thrombozytopenie $<50.000/\mu\text{l}$ bzw. einer Neutropenie von $< 500/\mu\text{l}$ eingesetzt werden. Da diese Zytopenien krankheitsbedingt auftreten, können sie als Kontraindikation persistieren. Damit wird die Zahl von mit Ruxolitinib behandelbaren Patienten reduziert und entsprechen eher den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers.

Zukünftig kann es zu einer Erweiterung der Indikation kommen. Sowohl für die COMFORT I- als auch die COMFORT II-Studie mussten die Patienten Thrombozytenzahlen $>100.000/\mu\text{l}$ für den Studieneinschluss haben. Jetzt gibt es erste Sicherheitsdaten für die Ruxolitinib-Therapie von Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und 100.000, die die behandelnden Ärzte zur Behandlung symptomatischer Patienten mit Thrombozytopenie nutzen können [8].

Informationen über bisherige Verordnungen aus dem Datenbestand der gesetzlichen Krankenkassen könnten zur Klärung der Zahlen beitragen.

4. 4. Redaktionelle Bearbeitung

Der G-BA Bericht enthält eine Reihe orthographischer, grammatikalischer und auch inhaltlicher Fehler. Exemplarisch wird wiederholt die ‚Thrombozytämie‘ im Zusammenhang mit unerwünschten Wirkungen von Ruxolitinib erwähnt, oft gemeinsam mit Anämie. Wahrscheinlich ist in den jeweiligen Zusammenhängen ‚Thrombozytopenie‘ und nicht ‚Thrombozythämie‘ gemeint. Wir möchten davon ausgehen, dass es sich hierbei um redaktionelle Mängel handelt.

5. Literatur

1. Lengfelder E, Petrides PE, Grießhammer M: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe>
2. Grießhammer M, Petrides PE, Lengfelder E: Primäre Myelofibrose (PMF). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>
3. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al.: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 366: 787-798, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
5. Contantinescu SN, Vainchenker W: Small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms: are we aiming for the right targets? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:553-560, 2012. DOI: [10.1182/asheducation-2012.1.553](https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.553)
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Long-term outcome of ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: durable reductions in spleen volume, improvements in quality of life, and overall survival advantage in COMFORT-I. Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 800, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/800?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=verstovsek&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&fulltext=800&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>
7. Cervantes F, Kiladjian JJ, Niederwieser D: Long-term safety, efficacy, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF). Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 801, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/801?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=Cervantes&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&fulltext=801&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>
8. Talpaz M, Paquette R, Afrin L et al.: Efficacy, Hematologic Effects, and Dose of Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients with Low Starting Platelet Counts (50–100 x 10⁹/L): A Comparison to Patients with Normal or High Starting Platelet Counts. Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 176, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/176?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Ruxolitinib+Talpaz&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=120&issue=21&resourcetype=HWCIT>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Grießhammer (Klinik für Hämatologie / Onkologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden), Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere II, Abteilung Hämatologie / Onkologie, Jena), Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV (Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Aachen), Prof. Dr. Philip le Coutre (Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin) und Prof. Dr. Petro E. Petrides (Hämatologisch/Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München) erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister

5.5 Stellungnahme Professor Griesshammer

Datum	05.01.2013
Stellungnahme zu	Ruxolitinib
Stellungnahme von	Prof. Dr. Martin Griesshammer Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin Johanes Wesling Klinikum Minden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkungen

Als Vorsitzender der Studiengruppe Myeloproliferative Neoplasien (MPN-SG) möchte ich die Nutzenbewertung des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zu Ruxolitinib kommentieren. Die MPN-SG beschäftigt sich im Rahmen des Deutschen Kompetenznetzwerkes Leukämien und des von der EU geförderten „European Leukemia Net (ELN)“ seit vielen Jahren mit den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). In unserer Studiengruppe führen wir viele klinische Studien durch, koordinieren mehrere Forschungsprojekte zur molekularen Charakterisierung der MPN und wirken maßgeblich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zu diesen Erkrankungen mit (1). Außerdem pflegen wir einen sehr guten und engen Kontakt mit den Patientenvertretern des "MPD-Netzwerkes", das die deutschen Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der MPN vertritt.

Ich persönlich betreue monatlich in meiner Sprechstunde bis zu zehn neue Patienten mit Myeloproliferativen Neoplasien und bringe auch einen großen Teil dieser Patienten in Studien ein. Darunter sind auch einige Studien mit JAK2-Hemmern in der Indikation Myelofibrose und Polyzythämia vera.

Die Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) liegt zum einen in der Heterogenität dieser Erkrankungen mit verschiedensten Krankheitsmanifestationen und zum anderen in einer Abwägung zwischen Krankheitsaktivität und Nebenwirkungen der begrenzt zur Verfügung stehenden etablierten Therapien (2). Es handelt sich bei den MPN durchweg um chronische Erkrankungen, die mit konventionellen Methoden nicht heilbar sind. Die einzig kurative Behandlung ist die Durchführung einer allogenen peripheren Stammzelltransplantation, die allerdings nur für einen begrenzten Teil der MPN Patienten zur Verfügung steht beziehungsweise nur für eine limitierte Anzahl indiziert ist (1).

Ein großer Durchbruch bei den MPN, insbesondere der Myelofibrose, war die Entdeckung der JAK2-Mutation und zeitlich daran anschließend die ersten klinischen Studien mit den JAK2-Hemmern. Der Höhepunkt dieser Entwicklung waren die Ergebnisse der COMFORT1- und COMFORT-2-Studien (3, 4), die letztendlich zur Zulassung von Ruxolitinib bei Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polyzythämia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post- Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) geführt haben. Ruxolitinib ist danach angezeigt für die Behandlung einer krankheitsbedingten Splenomegalie oder bei Symptomen bei Erwachsenen mit o.g. Erkrankungen (5).

Bisherige Versorgungssituation bei der Myelofibrose vor der Zulassung von Ruxolitinib

Vor der Zulassung von Ruxolitinib gab es für die Behandlung der Myelofibrose keine zugelassene Arzneimitteltherapie. In der letzten Auflage der DGHO-Leitlinien von 2010 haben wir als medikamentöse Standardtherapie für die Myelofibrose das zytoreduktive Medikament Hydroxyurea beschrieben (1). Dies gilt allerdings nur für Patienten mit Myelofibrose, die eine Hyperproliferation der Myelopoese oder eine ausgeprägte Splenomegalie aufweisen. Ein nicht unerheblicher Anteil von Myelofibrosepatienten weist aber keines der vorgenannten Probleme auf, so dass hier Hydroxyurea nicht indiziert ist. Dies ist beispielsweise bei einer Anämie, einer Thrombozytopenie oder einer symptomatischen Myelofibrose mit Knochenschmerzen und/oder konstitutionellen Symptomen der Fall (2). Bedingt durch diese Heterogenität der Krankheitsmanifestationen der Myelofibrose kamen neben Hydroxyurea auch andere Medikamente zum Einsatz (z.B. Erythropoietine, Steroide, Hormone etc.), so dass eine eigentliche Standardtherapie der Myelofibrose bisher nicht existierte. Auch die allogene periphere Stammzelltransplantation ist keine Standardtherapie dieser Erkrankung, da sie nur für Hochrisiko- und Intermediärrisiko-II-Patienten mit Myelofibrose indiziert ist und aufgrund der eingeschränkten Spenderverfügbarkeit nur für einen Teil der Patienten mit einer Indikation zur Transplantation zur Verfügung steht (1,2).

Mit der Zulassung und den bisherigen positiven Erfahrungen mit Ruxolitinib hat sich die Situation grundlegend geändert (6,7). Die Erfahrungen mit Ruxolitinib innerhalb der MPN-SG und auch meine persönlichen Erfahrungen zeigen einen bisher bei der Myelofibrose nie gesehenen therapeutischen Wirkungsgrad. Die meisten Patienten sind bereits nach 2-3 Wochen entweder symptomfrei oder deutlich in den Symptomen gebessert. Bei vielen Patienten wird eine bisher nur bei der Transplantation beschriebene anhaltende Verkleinerung der Splenomegalie gesehen. Der Rückgang

der Splenomegalie bei der bisher geübten Praxis der Milzbestrahlung war zwar in manchen Fällen ähnlich eindrucksvoll, aber nur für maximal 3-6 Monate anhaltend. Die Verbesserung der Symptome und Beschwerden sind bei vielen Patienten unter Ruxolitinib so eindrucksvoll, dass sie wieder am Arbeitsleben teilnehmen können. Wir haben hier in Minden bisher 30 Patienten in Studienkonzepten mit Ruxolitinib eingebracht und nur sehr wenige Therapieversager unter Ruxolitinib gesehen. Selbstverständlich müssen nun die Langzeitbeobachtungen abgewartet werden, um hier eine endgültige Bewertung abzugeben. Ich möchte aber klar zum Ausdruck bringen, dass ich in über 20 Jahren Behandlungserfahrung mit Myelofibrosepatienten keine therapeutische Substanz gesehen habe, die ähnlich positive Effekte bei den Betroffenen in dieser Kontinuität bewirkt hat. Dabei ist aus Sicht des Kliniklers die Verträglichkeit von Ruxolitinib als gut zu bezeichnen.

Die Bedeutung der Splenomegalie bei der Myelofibrose

Der aus meiner Sicht sehr ausführliche und sorgfältig recherchierte Bericht des GBA verweist immer wieder auf die Problematik der fehlenden Studien- und Datenlage zur Bedeutung einer Splenomegalie bei der Myelofibrose. Da ich innerhalb der Europäischen Arbeitsgruppe EUMNET an der Erarbeitung der Ansprechkriterien für die Behandlung der Myelofibrose beteiligt war, möchte ich daher zu diesem Punkt explizit Stellung nehmen:

Nach der Entdeckung der JAK2-Mutation im Jahre 2005 sind wir in unserem Europäischen Expertengremium (EUMNET) davon ausgegangen, dass bald entsprechende JAK2-hemmende Therapieformen verfügbar sein werden und diese wahrscheinlich die Behandlung der Myelofibrose revolutionieren werden. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine für Studien gut formulierte Ansprechkriterien für die Therapie der Myelofibrose und diese waren praktisch auch gar nicht notwendig, da es keine hinreichend effizienten konventionellen Therapieformen gab. Die Aufgabe bestand für uns also darin, quasi "ex ante" ein Therapieansprechen für neue Therapieformen vor deren Evaluierung in prospektiven Studien zu formulieren. Dies haben wir in dem EUMNET-Projekt 2005 erarbeitet und dann in BLOOD publiziert (8). In dieser Arbeit spielt für das Therapieansprechen der Rückgang einer Splenomegalie eine entscheidende Rolle. So wird für die komplette Remission eine Normalisierung der Milzgröße und für die partielle Remission mindestens eine Verminderung der Milzgröße um $\geq 50\%$ gefordert (falls Ausgangs-Milzgröße ≤ 10 cm unter Rippenbogen) oder

eine Verringerung um $\geq 30\%$ (falls Ausgangs-Milzgröße $> 10\text{cm}$ unter Rippenbogen). Dies wurde auch ähnlich in den amerikanischen Kriterien formuliert (IWG-MRT-Kriterien), die ein Jahr später in BLOOD publiziert wurden (9).

Insofern ist also klar zu sagen, dass die formale Argumentation des GBA völlig richtig ist. Die Splenomegalie konnte allerdings vor der Ära der JAK2-Hemmer gar nicht in Studien auf ihre Bedeutung im Hinblick auf ein Therapieansprechen als Kriterium evaluiert werden, da die verfügbaren Therapien die Splenomegalie nur ungenügend beeinflussten um diesen Effekt auf die Krankheit selbst ausreichend zu studieren. Die o.g. Kriterien wurden daher von uns sozusagen "ex ante" formuliert. Für diese Formulierung gab und gibt es allerdings sehr wohl eindeutige klinische Beobachtungen, die gezeigt haben, dass falls mit den verschiedenen Maßnahmen der Milzgrößenreduktion (z.B. Splenektomie, Milzbestrahlung, Hydroxyurea etc.) doch ein signifikanter Rückgang der Splenomegalie erreicht wurde dann sehr wohl ein positiver klinischer Effekt bei den Patienten induziert wurde. Nur leider war dieser Effekt dann häufig nicht ausgeprägt genug oder oft nur passager.

Unsere Erfahrungen mit Ruxolitinib aber auch mit den anderen JAK2-Hemmern bestätigen die bisherige klinische Erfahrung, dass ein Rückgang der Splenomegalie bei der Myelofibrose sehr wohl mit einem günstigeren Verlauf der Erkrankung und einer deutlichen Besserung des Befindens der Patienten einhergehen.

Kontrolliertes Zuwarten bei Niedrig- und Intermediär-I-Risiko Myelofibrose-Patienten (bisher watch and wait)

In den DGHO-Leitlinien für die Myelofibrose aus dem Jahr 2010 haben wir für die Niedrig- und Intermediär-I-Risiko-Patienten entweder eine abwartende und beobachtende Strategie oder alternativ eine Teilnahme an prospektiven Studien vorgesehen (1). Hier wird sich nun in der nächsten Auflage der Leitlinien die Empfehlung in der Niedrig- und Intermediär-I-Risiko-Situation ändern. Es gibt durchaus Niedrig- und Intermediär-I-Risiko-Patienten die trotz der guten Prognose eine erhebliche Splenomegalie und/oder Allgemeinsymptome haben. Vor Ruxolitinib gab es für diese Patienten keine befriedigende Behandlung, so dass wir hier in den Leitlinien eine abwartende und beobachtende Strategie oder alternativ eine Teilnahme an prospektiven Studien empfohlen haben. In den neuen Leitlinien werden wir für o.g. Risikogruppen eine Behandlung mit Ruxolitinib empfehlen, wenn entweder krankheitsbedingte Beschwerden oder Beschwerden durch eine Splenomegalie vorliegen.

Häufigkeit der Primären und Sekundären Myelofibrose

Genauere Daten zur Häufigkeit der primären bzw. sekundären Myelofibrose in Deutschland existieren leider nicht. Verschiedene europäische Datenbanksysteme weisen unterschiedliche Daten für die Inzidenz und Prävalenz auf (10). Realistisch ist wahrscheinlich eine Prävalenzrate von ca. 1,5-2/100.000 Einwohner. Basierend auf ähnlichen Schätzungen geht der pharmazeutische Unternehmer von Ruxolitinib von einer Zielpopulation von 1.485, das IQWiG auf derselben Basis von 1.880 Patienten aus. Die Differenz dieser Zahlen basiert auf einer anderen Bewertung von Patienten, die sich aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Behandlung mit Ruxolitinib qualifizieren. Ich denke, dass man bei diesen Überlegungen unbedingt in Betracht ziehen sollte, dass Ruxolitinib bei Patienten mit einer Thrombozytopenie unter 50 G/l nicht eingesetzt werden soll. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die Daten der COMFORT 1 und COMFORT 2 Studien nur auf Myelofibrosepatienten basieren, die eingangs eine Thrombozytenzahl von mindestens ≥ 100 G/l aufgewiesen haben. Für andere Patienten haben wir keine validen Daten. Erst auf dem letzten Kongress der American Society of Haematology (ASH) im Dezember 2012 in Atlanta wurden für 42 Patienten mit initialen Thrombozytenzahlen zwischen 50 und 100 G/l erste Sicherheitsdaten geliefert (11).

Zusammenfassung

Aus meiner Sicht bringt Ruxolitinib im Vergleich zu den bisherigen Therapieformen für Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es handelt sich hier um die erste zugelassene medikamentöse Behandlung für Patienten mit Myelofibrosen. Es ist daher für die Betroffenen ein großer Fortschritt, dass mit der Zulassung von Ruxolitinib in Deutschland im September letzten Jahres alle Myelofibrosepatienten, die entsprechende Symptome aufweisen oder splenomegaliebedingte Beschwerden haben, mit Ruxolitinib behandelt werden können.

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu „Die Bedeutung der Splenomegalie bei der Myelofibrose“

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 „Morbidity“ 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.

Zu „Häufigkeit der Primären und Sekundären Myelofibrose“

Die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird mit bis zu ca. 1600 Patienten angenommen.

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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Griesshammer M, Petrides PE, Lengfelder E. DGHO Leitlinie: Primäre Myelofibrose (OMF) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand März 2010. Berlin: DGHO, 2010.
2. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29 (6): 761-70.
3. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366 (9): 799-807.
4. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus Best-Available-Therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366 (9): 787-98.
5. Fachinformation JAKAVI, Stand: August 2012.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Long-term outcome of ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: durable reductions in spleen volume, improvements in quality of life, and overall survival advantage in COMFORT-I. *Blood* 120:Abstract 800, 2012.
7. Cervantes F, Kiladjian JJ, Niederwieser D: Long-term safety, efficacy, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF). *Blood* 120:Abstract 801, 2012.
8. Barosi G, Bordessoule D, Briere J, Cervantes F, Demory JL, Dupriez B, et al. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood* 2005; 106 (8): 2849-53.
9. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006; 108 (5): 1497-503.
10. Moulard O et al. Epidemiology of Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) in the European Union (EU) *Blood* 120:Abstract 1744, 2012.
11. Talpaz M et al. Efficacy, Hematologic Effects, and Dose of Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients with Low Starting Platelet Counts (50–100 x 10⁹/L): A Comparison to Patients with Normal or High Starting Platelet Counts *Blood* 120:Abstract 176, 2012.

5.6 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	11.01.2013
Stellungnahme zu	Ruxolitinib/ Jakavi®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 - 8 S. 26 - 29 Tab. 9	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.12.2012 auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO) sowie den vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bericht zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für den Wirkstoff Ruxolitinib (Jakavi®) von der Novartis Pharma GmbH zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen veröffentlicht.</p> <p><u>G-BA-Bewertung</u></p> <p><u>Morbidität – Validität des Surrogatparameters Milzvolumenreduktion</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war in den Studien COMFORT I und COMFORT II die Bestimmung des Anteils an Patienten mit einem Rückgang des Milzvolumens um mindestens 35 % nach 24 (COMFORT I) bzw. 48 (COMFORT II) Wochen. Der G-BA merkt an: „Bei der Interpretation der Ergebnisse</p>	

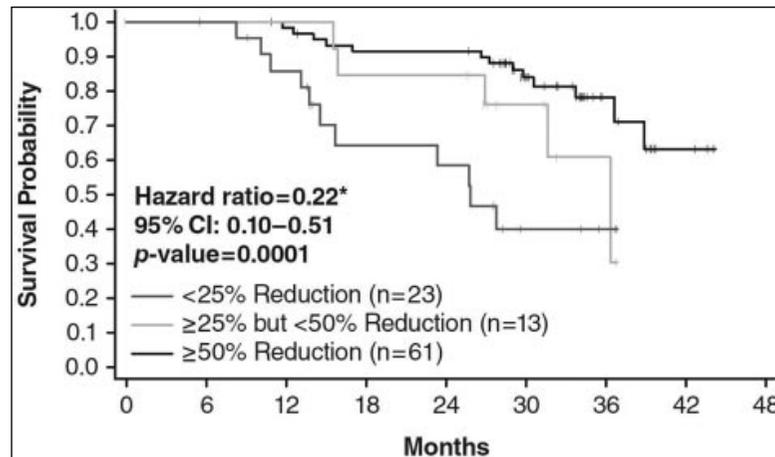
	<p>Seite 52</p>	<p><i>ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Milzvolumenreduktion um einen Surrogatparameter unklarer Validität für die mit einer vergrößerten Milz einhergehenden belastenden Symptome handelt.“</i></p> <p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ist der Auffassung, dass es sich bei der Milzvolumenreduktion um ein bedeutendes patientenrelevantes Responsekriterium handelt. Dies ist von der EMA akzeptiert. <i>„Die EMA folgt der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass eine Abnahme der Milzgröße mit einer Abnahme krankheitsbedingter Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden, hypothetisch das Risiko für eine Splenektomie) einhergeht.“</i></p> <p>Die Milzvolumenreduktion wurde in vielen aktuellen Therapiestudien zur Primären Myelofibrose (PMF) als primärer Endpunkt gewählt. Durch JAK2-Inhibitoren, wie Ruxolitinib, kommt es zu einer relevanten und langanhaltenden Verkleinerung des Milzvolumens, was wiederum mit einer Verbesserung konstitutioneller Symptome im zeitlichen Zusammenhang steht (Harrison, 2012, Verstovsek, NEJM, 2012; Verstovsek, NEJMoa, 2012).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  Harrison, 2012 </div> <div style="text-align: center;">  Verstovsek_NEJM_2012 </div> <div style="text-align: center;">  Verstovsek, NEJMoa, 2012 </div> </div> <p>Die Verringerung des Milzvolumens und die Verbesserung der Krankheitssymptomatik (konstitutionelle Symptome, Blutbildverbesserung) hält solange an, wie die Therapie gegeben wird. In den Vergleichsarmen der COMFORT-Studien I/II (Placebo / BAT) konnte eine solche Verbesserung nicht erreicht werden.</p>	
--	-----------------	--	--

Daher ist die die Abnahme des Milzvolumens unter der Therapie mit der daraus folgenden Abschwächung schwerwiegender Symptome entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV als eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und folglich als beträchtlicher Zusatznutzen anzusehen.

Dies ist insbesondere deshalb relevant, weil aus der langfristigen Abnahme des Milzvolumens (und den entsprechenden Symptomen und Blutwerten) ein Überlebensvorteil resultiert. In einer Auswertung des MDACC war eine 50%ige Volumenreduktion der Milz unter Ruxolitinib-Therapie einer Reduktion um weniger als 25% im Gesamtüberleben signifikant überlegen (siehe Grafik; Verstovsek, 2012).



Verstovsek, 2012



		<p>Selbst wenn die Volumenzunahme der Milz nicht die eigentliche Ursache dieser hämatopoetischen Fehlsteuerung ist, so trägt die Milz und die in ihr stattfindenden Prozesse erheblich zum Krankheitsverlauf bei und ein Rückgang des Volumens weist auf einen relevanten Erfolg der Therapie hin.</p> <p>Neben der reinen Raumforderung der Milz, die mit Schmerzen, Völlegefühl und Appetitlosigkeit und damit ganz generell einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht und die sich unter der Ruxolitinib-Therapie bessert, übernimmt die Milz auch einen Teil der Hämatopoese, die im Knochenmark nicht mehr adäquat stattfinden kann. Unter Ruxolitinib-Therapie normalisiert / bessert sich die Hämatopoese und bei Respondern reduziert sich u.a. die Transfusionsbedürftigkeit signifikant.</p> <p>Außerdem wird diskutiert, dass ein relevanter Teil des malignen Geschehens durch die Möglichkeit der extramedullären Hämatopoese in der Milz stattfindet. Allerdings ist dadurch auch ein vermehrtes Homing von Myelofibrosestammzellen und CD34+ Zellen mit JAK2 V617F-Mutation festzustellen, die das maligne Geschehen in der Milz fördern (Wang 2012). Die Verkleinerung des Milzvolumens unter JAK2 Inhibitor Therapie trägt damit auch direkt zur Verbesserung der Hämatopoese und Normalisierung der Zytokinspiegel insgesamt bei.</p> <p> Wang, 2012</p> <p>Der Rückgang des Milzvolumens ist sicher ein Surrogat-</p>	
--	--	--	--

marker, der aber aufgrund der zentralen Bedeutung der Milz bei der Myeloфиброse eine relevante Rolle spielt. Die früher angewendete Splenektomie konnte zwar auch die Schmerz-symptomatik reduzieren, hatte aber aufgrund der post-operativen Nebenwirkungshäufigkeit und der einhergehenden Blutbildveränderungen keine zentrale Rolle in der Therapie erreichen können (Mesa 2006).



Mesa, 2006

Durch den Einsatz von JAK2-Inhibitoren, wie Ruxolitinib, kommt es bereits kurze Zeit nach Therapiebeginn zu einer deutlichen Milzvolumenreduktion, die mit einer Verbesserung der konstitutionellen Symptome und Blutwerte zeitlich korreliert und langanhaltend ist.

Bedeutsam ist die Milzvolumenreduktion als Endpunkt auch deswegen, weil dieser schnell auf Veränderungen reagiert, wenn die JAK2-Inhibitor Therapie nicht mehr anspricht oder abgesetzt wird. Dann kommt es zu einer Zunahme des Milzvolumens und der anderen Krankheitssymptome bei Myeloфиброse.

Fazit: Die Volumenreduktion der Milz ist ein für den Patienten relevanter Surrogatmarker, der eine langfristige Verbesserung schwerwiegender Krankheitssymptome anzeigt und letztendlich zu einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung führt. Sie sollte daher als ein beträchtlicher Zusatznutzen eingestuft werden.

Der G-BA wertet eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. Januar 2013
von 10.14 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Schillack
Frau Dr. Fritsche
Herr Dr. Hilf
Herr Lataster

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Drees

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Frick
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Guten Morgen! Ich bitte Sie, Platz zu nehmen. Es sind Namensschilder auf den Tischen. Wir haben uns erlaubt, eine gewisse Sitzordnung vorzusehen. Herr Professor Wörmann, Sie sind von mir aus jetzt links außen – aus Ihrer Sicht rechts außen, darüber kann man jetzt diskutieren –; das ist nicht politisch gemeint.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich werde eine Mitte finden!)

– Das ist gut.

Ich heiße Sie herzlich willkommen zur Anhörung. Ich darf mich vorstellen: Mein Name ist Johannes Vöcking. Sie sehen heute Herrn Hecken nicht vor sich. Ich sehe teilweise bei Ihnen alte Bekannte. Herr Hecken hat mich gebeten, ihn heute zu vertreten, da er verhindert ist. Ich möchte zu Ihrer Information darauf hinweisen: Ich bin sogenannter benannter Vertreter, also vom großen Gremium benannt als Stellvertreter. Ich bin Stellvertreter von Herrn Deisler im unparteiischen Vorsitz und Stellvertreter von Herrn Hecken hier im Unterausschuss Arzneimittel. Ich habe in den letzten Wochen und Monaten fast jede Sitzung begleiten können und sehe hier insofern auch – Herr Professor Wörmann u. a. – viele alte Gesichter.

Wenn Sie erlauben, möchte ich zunächst einmal für das Protokoll die Namen verlesen, damit die beiden Protokollanten auch wissen, wer teilnimmt; denn ich sehe, dass die aktuelle Besetzung eine etwas andere ist als die auf dem Papier, das mir vorgelegt worden ist. Ich fange an mit der Firma Novartis – wenn ich jetzt die Namen vorlese, bitte ich um Nachsicht: Es handelt sich um keine Rangfolge, allenfalls um eine Reihenfolge, wie ich sie hier habe –: Frau Dr. Fritsche, Herr Schillack, Herr Dr. Hilf, Herr Lataster. Dann komme ich zu der Firma medac Pharma: Herr Dr. Erdmann, Herr Dr. Drees. Dann sehe ich Herrn Professor Wörmann. Dann sehe ich Herrn Dr. Dintsios und anstelle von Frau Dabisch Herrn Dr. Frick, namentlich und auch persönlich bekannt. Herzlich willkommen!

Wir können nun in die Anhörung einsteigen. Meine Bitte wäre nur – ich wiederhole jetzt etwas; für diejenigen, die immer wieder hier an den Anhörungen teilnehmen, ist das schon Standard –, vor Redebeiträgen noch einmal den Namen zu nennen, und zwar so laut, dass die Protokollanten ihn verstehen und wir dann die entsprechenden Einlassungen im Protokoll auch richtig zuordnen können.

Wir haben Ihnen, glaube ich, eine gewisse Tagesordnung gegeben, nach der man vorgehen könnte. Es fängt mit allgemeinen Aspekten an, dann kommt das Thema Vergleichstherapie usw. Ich möchte Sie darauf hinweisen: Sie sind nicht gehalten, danach vorzugehen. Trotzdem würde ich anregen, dass man das etwas strukturiert macht.

Sie können davon ausgehen, dass all das, was bislang an Unterlagen vorliegt – Dossiers, Stellungnahmen etc. – von den Beteiligten gesehen, gelesen und gewürdigt worden ist. Insofern wäre meine Anregung, dass jetzt hier in der Anhörung all das nicht noch einmal wiederholt wird und erst recht nicht vorgelesen wird. Ich sage das deswegen, weil es hier in der Tat schon einmal passiert ist, dass fast 30 Seiten regelrecht vorgelesen worden sind. Das hat vielleicht ein bisschen zur Erleuchtung beigetragen, aber im Grunde war es schon etwas störend. Deswegen meine Anregung, wesentliche Dinge vorzutragen, insbesondere neue Erwägungen und Erläuterungen, falls diese da sein sollten, sich also auf das zu konzentrieren, was für die Anhörung relevant sein könnte.

Ich gehe davon aus, dass insbesondere Novartis vortragen wird. Noch einige grundsätzliche rechtliche Erwägungen – vielleicht wollen Sie auch mit einer grundsätzlichen Stellungnahme einleiten –: Hier wird es dann sicherlich insbesondere um das Thema „sogenannte weitere patientenrelevante Endpunkte“ gehen. Auch die Themen „Population bzw. Zielpopulation“ und „Kosten“ sollen angesprochen werden. Das aber nur als grundsätzliche Erläuterung.

Wer von Ihnen möchte anfangen? – Herr Lataster. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Lataster (Novartis Pharma): Mein Name ist Marcos Lataster. Ich leite den Bereich Market Access der Novartis Onkologie Nürnberg. Wir haben die Nutzenbewertung mit einer ausführlichen schriftlichen Stellungnahme beantwortet. Wir waren auch sehr dankbar dafür, dass wir noch neue Daten einreichen konnten, die wir auch noch vorstellen. Bevor wir uns Ihren Fragen stellen, würden wir gerne zwei kleinere Statements machen. Zum ersten würde ich Frau Petra Fritsche bitten, sozusagen eine kleine medizinische Einleitung zu machen. Wir halten uns da auch bewusst kurz. Und zum zweiten würde ich Herrn Hilf bitten – er ist Market Access Manager bei uns –, die Kriterien der Nutzenbewertung und damit auch den Nachweis für den Anspruch, den wir haben, nämlich einen beträchtlichen Zusatznutzen für das Präparat Jakavi[®], noch einmal darzustellen und auch die neuen Daten, die wir einreichen konnten, kurz zu erwähnen.

Herr Vöcking, auf die Darstellung der rechtlichen Aspekte würden wir zum jetzigen Zeitpunkt verzichten wollen. Diese wollen wir hintanstellen und uns jetzt erst einmal primär um die medizinischen und wissenschaftlichen Argumente kümmern. Dennoch bitte ich Sie, uns einfach am Ende vielleicht noch ein paar Minuten Zeit zu geben, damit wir die formalen Aspekte, die wir einbringen wollen, zumindest protokollieren können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist überhaupt kein Problem. Deswegen habe ich es anfangs auch erwähnt. Aber ich gebe zu: Es sind natürlich teilweise bekannte Aspekte, die Sie auch nicht zum ersten Mal vortragen, sondern gerade Ihr Haus schon häufiger vorgetragen hat. Ich will Ihnen auch überhaupt nicht das Wort nehmen – um Gottes Willen –, also auch die Einleitung nicht stören. Das ist Ihnen völlig unbenommen. Insbesondere ist es auch üblicher Standard, dass das Unternehmen sich erst einmal grundsätzlich zum Thema äußert. Legen Sie los!

Herr Lataster (Novartis Pharma): Okay, vielen Dank. – Dann Frau Fritsche.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich möchte Ihnen einen kurzen Überblick über die Myelofibrose geben, über die Erkrankung und die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen.

Die Myelofibrose ist eine lebensbedrohliche progressive Bluterkrankung, die auf eine Fehlfunktion der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark zurückgeht. Sie wird deshalb in die Gruppe der Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien eingruppiert. Sie kann entweder als eigenständige Erkrankung auftreten – das wird dann als primäre Myelofibrose bezeichnet –, oder sie kann sich sekundär aus einer Polycythaemia vera oder einer essentiellen Thrombozythämie entwickeln. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung. Die Prävalenz liegt bei etwa 2,7 Fällen auf 100.000 Einwohner. Betroffen sind meist Patienten im Alter zwischen 50 und 80 Jahren. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 67 Jahre. Im Verlauf der Myelofibrose kommt es zu einer übermäßigen Bildung an Kollagen- und Retikulinfasern im Knochenmark und damit zu einer einsetzenden

Vernarbung, zu einer sogenannten Fibrose des Knochenmarks. Als Folge wird die Blutbildung gestört, und es kommt zu einem Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Die Erythropoese wird als Folge ausgelagert, als sogenannte extramedulläre Hämatopoese, und das betrifft dann insbesondere vorrangig die Milz. Es kommt hier zu massiven Splenomegalien, die dann auch Komplikationen nach sich ziehen können, wie zum Beispiel einen Milzinfarkt.

Bei den Symptomen sind konstitutionelle Symptome besonders typisch. Das sind Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Gerade der Nachtschweiß führt dazu, dass Patienten – entsprechende Berichte gibt es – mehrmals in der Nacht ihre Bettwäsche wechseln müssen, also eine wirklich massive Beeinträchtigung. Daneben kommt es oftmals zu Juckreiz, gerade unter Wasserkontakt, der auch mit Antihistaminika oder ähnlichen Mitteln schwer behandelbar ist. Für diese Patienten stellt eine einfache Dusche eine wirkliche Qual dar. Die Patienten leiden außerdem unter einer massiven Müdigkeit, einer Fatigue, unter Muskel- und Knochenschmerzen und auch Anämien, Thrombozytopenien und Leukozytopenien.

Die Vergrößerung der Milz hatte ich ja bereits angesprochen. Sie kann massive Ausmaße annehmen. Während sie bei gesunden Menschen ein Volumen von etwa 200 ml einnimmt – also etwa ein Glas voll Wasser –, war sie bei den Patienten, die wir in der Studie behandelt hatten, median auf 2,5 l vergrößert, und der größte gemessene Wert lag sogar bei 8,8 l. Man kann sich also wirklich vorstellen, wie dies zu einer Beeinträchtigung der Patienten führt. Diese Organvergrößerung bringt natürlich auch verschiedene Symptome mit sich wie Schmerzen, eine frühzeitige Sättigung und daraus folgend dann auch einen Gewichtsverlust der Patienten.

Insgesamt kann man also sagen: Die Myelofibrose führt zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, einer deutlich verminderten Lebensqualität sowie auch zu einem verkürzten Überleben. Deshalb haben wir gerade diese Parameter im Rahmen unserer Studien untersucht, und haben dann auch zum Überleben aktualisierte Daten vorgelegt, die wir sicher später noch besprechen werden.

Bislang gab es keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen für die Myelofibrose. Die Behandlung erfolgte eher symptomorientiert und palliativ. Als einzigen kurativen Therapieansatz gab es die allogene Stammzelltransplantation. Diese war jedoch nicht für alle Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Alters und auch der fehlenden Donor-Verfügbarkeit geeignet, und sie hat auch eine hohe Mortalität mit bis zu 20 Prozent und ein Dreijahresüberleben von etwa 55 Prozent mit sich gebracht. Es wurde daneben versucht, die Milzgröße auf verschiedene andere Arten zu reduzieren, sei es durch Splenektomien – auch dies ist jedoch mit einer relativ hohen Mortalität und Komplikationsrate verbunden und führte dann eben auch zu Hepatomegalien oder Thrombozytosen – oder dadurch, dass Milzbestrahlungen durchgeführt wurden; diese haben jedoch oft Zytopenien nach sich gezogen und auch nur ein vorübergehendes Ansprechen von etwa sechs Monaten mit sich gebracht.

Da bekannt ist, dass bei der Myelofibrose der JAK-STAT-Signalweg dysreguliert ist, wurde nun in dieser Indikation Ruxolitinib eingesetzt. Ruxolitinib ist ein Inhibitor der beiden Januskinasen JAK1 und JAK2. Es zeigte sich in den Phase-III-Studien COMFORT I und COMFORT II, dass im Vergleich zu Placebo bzw. BAT Ruxolitinib signifikant bessere Ergebnisse erzielte. Ruxolitinib wurde deshalb von der EMA und der FDA als Orphan Drug in der Indikation Myelofibrose zugelassen und ist damit das erste zugelassene Präparat für diese Indika-

tion zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Hilf, wollen Sie jetzt direkt anschließen? – Okay.

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Mein Name ist Christof Hilf. Ich möchte etwas zur Sichtweise des Zusatznutzens, den wir als beträchtlich einschätzen, sagen. Wir sehen den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib als sich ergebend aus der erstmaligen Verfügbarkeit einer medikamentösen Therapieoption, der Reduktion der Mortalität, der Reduktion der Milzgröße als schwerwiegendem Symptom, der Besserung konstitutioneller Symptome und der Steigerung der Lebensqualität. Zusammen mit dem Nutzendossier und der schriftlichen Stellungnahme wurden dem Gemeinsamen Bundesausschuss alle bei uns vorhandenen Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib zur Verfügung gestellt, sodass die dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung stehenden Daten denen entsprechen, die auch der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde vorliegen. Das haben wir getan, um ein maximales Maß an Transparenz herzustellen.

Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Wir machen darauf aufmerksam, dass bislang keine Substanz in Deutschland eine Zulassung für das Anwendungsgebiet Myelofibrose besessen hat. Nicht zuletzt hieraus erschließt sich die therapeutische Bedeutsamkeit von Ruxolitinib und dessen Versorgungsrelevanz. Auch für die außerhalb der Zulassung eingesetzten Substanzen liegen keinerlei Nutznachweise vor. Hierfür haben wir einen Beleg in Form eines Systematic Reviews vorgelegt. Demzufolge liegt jedenfalls ein Zusatznutzen für Ruxolitinib vor.

Mortalität. Im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamt mortalität“ haben wir neue Überlebensdaten aus dem längeren Follow-up der beiden Zulassungsstudien COMFORT I und COMFORT II eingereicht. Zusammen mit Ergebnissen der Studie 251 ergibt sich ein über drei Studien konsistenter Effekt mit Hazard Ratios von 0,50, 0,51 und 0,58 für die Mortalität unter Ruxolitinib relativ zur Vergleichstherapie. Dieser Effekt bedeutet nahezu eine Halbierung des Mortalitätsrisikos. Diese Resultate aus zweijähriger Beobachtung werden im Juni dieses Jahres mit Dreijahresdaten weiter aktualisiert werden. Durch den in diesen Studien festgestellten Überlebensvorteil erfährt die Beleglage für den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib eine zusätzliche relevante Verstärkung.

Morbidität. Der morbiditätsbezogene Zusatznutzen von Ruxolitinib ergibt sich aus dem nachhaltigen Rückgang der krankhaften Milzvergrößerung sowie aus der deutlichen Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik. Den Parameter der Milzvolumenreduktion sehen wir als patientenrelevanten Parameter, für den Zusammenhänge mit den für die Myelofibrose charakteristischen Oberbauchbeschwerden und der Mortalität gezeigt wurden. Zusammen mit der auch von Ihnen in Ihrer Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib bestätigten relevanten 50-prozentigen Verbesserung ergeben sich mehrere Belege für deutliche und nicht nur moderate Abschwächungen schwerwiegender Symptome.

Lebensqualität. In Ihrer Nutzenbewertung hatten Sie bestätigt, dass die Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität studien- und endpunktübergreifend eine Verbesserung der Lebensqualität unter Ruxolitinib gegenüber dem jeweiligen Komparator zeigen. An dieser Stelle möchten wir noch anmerken, dass die Auswertung der Lebensqualitätsmessung im Rahmen der COMFORT II-Studie mithilfe eines Mixed Effects Models nach dem ITT-Prinzip erfolgte.

Daher sehen wir hier eine Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens von Ruxolitinib durch eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Nebenwirkungen. Eine abschließende Bewertung der Sicherheit von neuen Arzneimitteln ist weder möglich noch sinnvoll. Aus dem in den beiden Zulassungsstudien und den zugehörigen Follow-up-Analysen beobachteten Nebenwirkungsprofil ergeben sich aus unserer Sicht bislang keinerlei Einschränkungen für den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Hilf. – Jetzt schaue ich in die Runde: Gibt es zu dem, was bislang vorgetragen wurde, schon Fragen oder Bemerkungen? Sonst würde ich erst einmal meine Frage an die Vertreter der Firma medac bzw. an Sie, Herr Professor Wörmann, stellen. Wollen Sie sich zu diesen Themen, die jetzt angeschnitten worden sind, schon jetzt äußern? – Okay, hören wir später. – Dann schaue ich in die Runde: Gibt es Bemerkungen, Fragen, Nachfragen dazu? – Ja, bitte, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine methodische Nachfrage zu den Überlebensdaten. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie ja Patienten aus dem Placebo-Arm bzw. aus dem BAT-Arm erlaubt, auf Ruxolitinib sozusagen schon vor Abschluss der ersten randomisierten Phase überzugehen. Wenn ich das richtig gelesen habe, sind die Patienten dann auch in die Überlebenszeitanalyse eingegangen. Das heißt, die Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over bekommen haben, sind sozusagen auch für die Überlebensanalyse im Placebo-Arm verwertet worden. Ist das richtig?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Die Patienten in den Armen wurden nach ITT ausgewertet. Das heißt, sie wurden in der Überlebensanalyse genau dort dargestellt, wo sie auch randomisiert wurden. Die Placebo-Patienten werden also, wie Sie schon sagten, auch wenn sie ein Cross-over durchgeführt hatten, im Placebo-Arm dargestellt. Das heißt aber auch, dass es hier insofern zu einer Verzerrung kommt, als dass der Placebo-Arm besser dasteht, als er eigentlich dastehen dürfte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Kurze Nachfrage noch. Bei allen anderen Daten haben Sie die Patienten aber aus der Analyse ausgeschlossen, nicht für den Endpunkt Überleben, aber für die anderen Endpunkte. Da ist es ja nicht so, dass die Patienten, die das Cross-over gemacht haben, in dem Placebo-Arm mit ausgewertet worden sind, da ist es keine ITT-Analyse. Oder habe ich das jetzt falsch im Kopf?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Es gibt unterschiedliche Arten, diese Daten auszuwerten. Das ist richtig. Manchmal fehlen ja zum Beispiel auch Baseline-Werte, sodass diese Patienten noch nicht ausgewertet wurden. Für Overall Survival können wir sagen, dass hier ITT eingehalten wurde.

Herr Dr. Eyding: Ich glaube, die Information, dass die ITT-Analyse nur fürs Gesamtüberleben gemacht worden ist, während die anderen Endpunkte sozusagen per Protokoll ausgewertet wurden, habe ich aus dem *New England Journal*-Paper. Ich bin mir nicht sicher, ob das auch im Dossier so gemacht worden ist. Deshalb noch mal meine Nachfrage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es eine definitive Antwort darauf, oder bleibt es weiterhin im Grunde offen? Wenn wir es klären könnten, wäre es natürlich ganz gut.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Wir würden es noch einmal in Erfahrung bringen und Ihnen die Daten gerne nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wird vermerkt. Meine Bitte wäre nur, wenn es geht, die Information so zügig wie möglich an uns weiterzugeben. – Auf der Liste steht jetzt Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Sie sprachen davon, dass dem Gemeinsamen Bundesausschuss die gleichen Unterlagen wie der EMA vorliegen würden. Das heißt, das, was ich im EPAR lesen würde, würde den aktuellen Stand Ihrer Daten darstellen?

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Der EMA stehen dieselben Unterlagen zur Verfügung, wie die, die wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung gestellt haben. Kleine Einschränkung: Die aktuellen neuen Mortalitätsdaten sind natürlich noch nicht eingereicht, weil diese zum Zeitpunkt des Zulassungsverfahrens noch nicht vorlagen. Insofern hat der Gemeinsame Bundesausschuss sogar mehr Daten zur Verfügung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ein gewisser Vorsprung jetzt. Okay.

Frau Dr. Nahnauer: Die EMA schreibt von vorliegenden upgedateten Daten, und der EPAR ist von Mai. Sind also das die Daten, die auch wir haben?

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Nein, da fehlen noch die aktualisierten Überlebensdaten, die Auswertung dessen, was im Follow-up gemacht worden ist. Das ist im EPAR aus dem April noch nicht vorhanden. Es gibt ja noch einen weiteren neuen EPAR aus dem Oktober 2012. Da steht es allerdings auch noch nicht drin. Wir haben die Daten zur Mortalität und zum Follow-up nur dem Gemeinsamen Bundesausschuss nachgereicht, wobei die veröffentlicht sind, zumindest in Form von Abstracts.

Frau Dr. Nahnauer: Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Nachfragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller Ich habe auch noch eine Frage zu den Überlebenszeitanalysen. In der Follow-Up-Phase der Zulassungsstudie, in der Extensionsphase, konnten ja alle Patienten mit dem Verum behandelt werden. Herr Eyding hatte diese wichtige Frage schon teilweise thematisiert, und Sie sind ja schon kurz darauf eingegangen. Ich wollte dazu nur anmerken, dass die Behauptung, dass dadurch der Placebo-Arm im Vorteil wäre, eine Hypothese ist. Eigentlich kann man dazu nämlich nichts sagen.

Ich hätte dann noch eine Frage. Die Zulassungsstudien waren ja auch auf den primären Endpunkt der Milzvolumenreduktion gepowert. Könnten Sie sich dazu vielleicht noch einmal im Zusammenhang mit den Survival-Daten äußern?

Und noch einmal zur Milzvolumenreduktion: Sie hatten recht ausführlich und auch anschaulich ausgeführt, dass Milzvolumenreduktion aus medizinischer Sicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist, insbesondere im Zusammenhang mit den Oberbauchbeschwerden, die sich

unter anderem aus dem hohen Volumen ergeben. Da wollte ich einfach noch mal die Frage stellen: Es gibt ja eine Post-hoc-Auswertung in der COMFORT I-Studie – wie gesagt: „post hoc“, insofern eingeschränkt verwertbar –, die keine Zusammenhänge, wenn ich richtig informiert bin, zwischen der Reduktion des Milzvolumens und den Oberbauchbeschwerden gezeigt hat. Wenn Sie sich vielleicht noch mal zu diesem Punkt äußern könnten? – Danke.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Zu den Overall-Survival-Daten nehme ich gerne Stellung. Sie haben recht, diese Studie war nicht auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ gewertet; das war ein sekundärer Endpunkt. Daher sind auch die p-Werte, die hier angegeben sind, in den Abbildungen, die wir Ihnen eingereicht haben, deskriptiv zu verstehen, wenngleich sie auch nominell signifikant sind. Dennoch sehen wir, dass drei Studien einen Überlebensvorteil zeigen, und zwar in gleichem Maße: Wir haben die COMFORT I-Studie, die COMFORT II-Studie und auch die Phasen-I/II-Studien, die im Vergleich zu den historischen Kontrollen alle ein Hazard Ratio von 0,5 bis 0,6 aufweisen, also fast eine Halbierung des Sterblichkeitsrisikos. Das bezeichnen wir einfach schon als deutlichen Effekt.

Dazu muss man noch berücksichtigen, dass gerade in der COMFORT II-Studie beim BAT-Arm mehr Drop-outs waren als in der Verumgruppe. Das heißt, wir hatten in der Ruxolitinib-Gruppe 27 Prozent Drop-outs, in der BAT-Gruppe waren es 14. Das heißt, wir hatten 13 Prozent mehr Drop-outs in der BAT-Gruppe, und diese Patienten wurden dann immortalisiert. Durch die Immortalisierung können praktisch 13 Prozent der Patienten nicht mehr sterben. Deshalb wird das hier tendenziell verzerrt; der BAT-Arm steht also besser als der Ruxolitinib-Arm da, zumal hier auch ein Cross-over stattfand. Dementsprechend haben wir eine sehr konservative Annahme für diese Studie vorgenommen und denken einfach, dass die Senkung des Sterblichkeitsrisikos für Ruxolitinib eher noch unter- als überschätzt wird. Wir sehen diese Daten eben als starken Hinweis darauf, dass sich dieser Überlebensvorteil langfristig bewahrheitet, insbesondere wenn die Dreijahres-Follow-up-Daten kommen, auf die wir schon hingewiesen hatten.

Dann hatten Sie noch eine Frage zu der Post-hoc-Analyse beim Milzvolumen gestellt. Es zeigte sich schon, dass die Mehrzahl der Patienten, die eine Milzvolumenreduktion hatten, auch tatsächlich eine Symptomverbesserung hatten und dass auch Patienten, die eine kleinere Milzvolumenreduktion hatten, eine Symptomverbesserung hatten. Vielleicht haben Sie gesehen, dass wir im Evidenzdossier hierzu noch eine weitere Tabelle haben, aus der man entnehmen kann, wie mit fortschreitender Milzvolumenreduktion auch die Symptome schrittweise besser werden. Hier war das abgestuft in unterschiedliche prozentuale Grade. Daher sehen wir hier schon sehr deutlich einen Zusammenhang zwischen Milzvolumenreduktion und Symptomatik.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, sind Sie zufriedengestellt mit der Antwort?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Gibt es aus dem Kreis des Plenums hier Fragen oder Anmerkungen? – Dann würde ich mich gerne auf die Liste setzen. Professor Wörmann, ich würde gern noch zwei Punkte ansprechen, bei denen sich aus meinen Unterlagen jedenfalls ein Fragebedarf ergeben hat. Einmal geht es – unabhängig davon, welche Entscheidungsrelevanz in der Fragerunde liegt – um das Thema „Zeit bis zur Reduk-

tion des Milzvolumens um 35 Prozent“. Da geht es um die Methode, und da entnehme ich den mir vorliegenden Unterlagen, wenn ich das richtig gesehen und gelesen habe, dass Sie jedenfalls die Kaplan-Meier-Methode eher kritisch sehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das haben wir nicht geschrieben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sorry, dann ist das falsch zugeordnet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann aber trotzdem gleich etwas dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, es wäre mir recht, wenn Sie dazu etwas sagen würden. Und dann geht es noch um das Thema „Absetzungsphänomene sollten untersucht werden“. Ich weiß nicht, ob das jetzt von Ihnen stammt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist von uns.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie sich dann auch noch dazu äußern würden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zur Einführung. Das Medikament, über das wir heute reden, ist ein wirksames Medikament. Wenn ich das so sage, dann sage ich das auch, weil es ja Medikamente gibt, die auch hier schon besprochen worden sind, wo man etwas messen kann, Überlebenszeit um anderthalb Monate oder so etwas. Das ist für Patienten richtig ein spürbar, messbar wirksames Medikament. In der Charité haben wir inzwischen über 40 Patienten behandelt, dazu ist davon mehr als die Hälfte in Studien. Die Kollegen, die die Patienten betreuen, merken: Das ist ein kleines Wunder für die Leute, die zum ersten Mal damit behandelt werden. Die haben eine riesige Milz, manchmal über den halben Bauch nur Milz. Wenn die auf einmal eine Reduktion haben, dann ist das ein wertvoller Gewinn.

Die Diskussion über die Milzgröße ist für uns ein bisschen schwierig. Einer von uns, Herr Griebhammer, der auch einen eigenen Kommentar eingeschickt hat, war nämlich an der Festlegung der Kriterien beteiligt. Im Grunde gab es ursprünglich keine Kriterien, um wie viel die Milzgröße kleiner werden sollte oder so etwas. Als es dann absehbar war, so 2005 bis 2008, dass es entsprechende Medikamente gibt, die in Studien getestet werden könnten, hat sich die Gruppe hingezogen, Kriterien dafür festgelegt und auch ein Blatt publiziert. Im Prinzip sind das Ex-ante-Kriterien. Man hat die also nicht vorher getestet, auch nicht auf ihre Relevanz für klinische Befindlichkeit, sondern man hat sich gesagt: Wenn wir Kriterien für eine entsprechende Studien haben wollen, dann müssen irgendwann ja mal Kriterien festgelegt werden. Es gab vorher keinen Grund, das zu tun, weil es keine entsprechenden Medikamente gab. Insofern ist das ein wichtiges Kriterium für die Studie, aber es ist ein nicht so stark validiertes Kriterium wie andere Kriterien.

Als Arzt bin ich aber extrem dankbar, dass sich die Firma für zwei Sachen entschieden hat. Erstens. Es gibt zwei Studien, nicht nur eine Studie; das haben wir noch nicht gehabt, seit wir onkologische Präparate in der Frühen Nutzenbewertung drin haben. Das Zweite, wofür ich wirklich dankbar bin, ist, dass man sich entschieden hat, auf Lebensqualität zu gehen und diese mit den Fragebögen zu evaluieren. Das sind Dinge, die wir hier bisher auch kritisch diskutiert haben. Ich glaube, erst zweimal haben wir hier vernünftige Lebensqualitätsdaten gesehen, die bewertet werden konnten. Hier hat man sich also auf Lebensqualität konzentriert.

Eine große Diskussion, die wir zurzeit haben, ist: Wie lange müssen diese Patienten behandelt werden? Im Moment ist es so – das sagen eben auch die Überlebensdaten –: Diese Patienten leben lange und vielleicht mit Ruxolitinib noch länger. Also nach zwei bis zweieinhalb Jahren lebten noch drei Viertel der Patienten. Das ist eine Langzeittherapie. Das ist nicht unbedingt das, was sich jeder Arzt und jeder Patient wünscht. Das heißt, es gibt immer wieder Versuche, die Therapie abzusetzen, und dann merken wir – an der Charité haben wir ein paar Patienten beobachtet –, dass das Absetzen vielleicht nicht ganz unproblematisch ist, dass es so ist, dass es so eine Art überschießendes Phänomen gibt. Herr Verstovsek, der die Studie geleitet hat, hat am 11. Dezember, wo diese Überlebensdaten vorgestellt wurden, gesagt, er kenne dieses Phänomen nicht. Jetzt behaupten wir nicht, dass es ein Problem der Berliner Charité ist, dass wir das sehen. Die Kollegen, glaube ich, achten schon sorgfältig darauf. Ich will das nicht überbewerten, aber es scheint so zu sein, dass man auch lernen muss, nicht nur mit dem Medikament am Anfang richtig umzugehen, was die Dosierung angeht, sondern auch am Ende, was das Absetzen angeht. Das ist kein Wertverlust für das Medikament, sondern zeigt eher, wie wichtig Langzeitbeobachtungen und Lernkurven auch für die Ärzte sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Erläuterung. Weitere Fragen, Kommentare, Bemerkungen? – Dann scheint im Grunde durch das, was Sie vorgelegt, vorgetragen haben, noch einiges geklärt worden zu sein. – Herr Eyding noch einmal.

Herr Dr. Eyding: Ich bitte noch einmal um einen Kommentar zu dem Verhältnis der hämatologischen Nebenwirkungen, insbesondere in der COMFORT II-Studie, wo es doch Unterschiede gab zwischen Ruxolitinib und der Best Available Care, und der Abwesenheit von vielen Lebensqualitätsdaten bzw. signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. Können wir davon ausgehen, dass die Nebenwirkungen, die wir dort haben, durchaus in großem Umfang tatsächlich dazu beigetragen haben, dass wir keine Unterschiede in der Lebensqualität mehr sehen? Das wäre jetzt meine Frage bezüglich der COMFORT II-Studie.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Sie beziehen sich auf die hämatologischen unerwünschten Ereignisse? – Es ist tatsächlich so, dass unter Ruxolitinib vermehrt hämatologische unerwünschte Ereignisse auftreten, gerade Anämien sind hier zu nennen. Anämien sind aber auch Bestandteil der Erkrankung Myelofibrose, also sie traten auch im Placebo-Arm und auch im BAT-Arm im vergleichbaren Maße auf, nur nicht in Grad 3 und 4. Dieses Auftreten der Anämien war auch zu erwarten, da einfach der Wirkmechanismus hier eingreift; damit konnte mit Anämien gerechnet werden. Man konnte erkennen, dass die Anämien auch ein transientes unerwünschtes Ereignis sind, denn sie traten vor allem in den Wochen 8 bis 12 auf. Hier zeigte der Hämoglobinwert eindeutig Nadir, erholte sich dann aber wieder. Etwa ab Woche 24 war dann ein neuer Steady State gefunden, der Hämoglobinwert war dann stabil und die Patienten konnten gut durch Transfusionen bzw. Dosismodifikationen behandelt werden.

Inwieweit dies nun mit Lebensqualität zusammenhängt – war das Ihre weitere Frage?

Herr Dr. Eyding: Ja. – Es ging um Lebensqualität. Wir haben in der COMFORT I-Studie einen Placebovergleich und haben da eine Verbesserung der Lebensqualität und diesen Unterschied in den Nebenwirkungsgraden 2, 3 und 4 nicht. Wir haben in der COMFORT II-Studie eine andere Vergleichstherapie. Dort konnten die Ärzte im Vergleichsarm das, was sie für den jeweiligen Patienten für das Beste hielten, auswählen. Da haben wir diese Unter-

schiede. Kann man daraus schließen, dass diese Best Available Therapy für die jeweiligen Patienten dazu geführt hat, dass sie diese Anämien nicht bekommen haben und diese Unterschiede zu Ruxolitinib deswegen aufgetreten sind? Könnte das wiederum damit zusammenhängen, dass sich die Vorteile der Lebensqualität, die ich in der placebokontrollierten Studie sehe, eben in der COMFORT II-Studie, wo ich eine andere Vergleichstherapie habe, nicht mehr sehe, sodass der Effekt, was diesen Punkt angeht, in der Best Available Therapy nicht so groß ist wie in der Placebokontrolle? Das ist eigentlich der Hintergrund meiner Frage. Ist das übergekommen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lataster hatte schon zwischenzeitlich irgendwie verständnisvoll genickt. Ich weiß nicht, ob Sie antworten wollen oder Frau Dr. Fritsche.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Ich hoffe, dass ich den Kern erfasst habe. Dennoch: Wenn ich Sie richtig verstehe, versuchen Sie einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Anämien und einer daraufhin verschlechterten Lebensqualität herzustellen.

(Herr Dr. Eydung: Ich bitte um Ihren Kommentar!)

Generell ist es so, dass wir in den Gesprächen mit unseren Prüfärzten die Erfahrung gemacht haben, dass die Patienten diese Transfusionen, die durch die Anämien nötig sind, eigentlich gerne in Kauf nehmen, da sie einfach die Verbesserungen der Symptomatik sehr schnell spüren. Deshalb nehmen sie einfach auch in Kauf, dass sie dafür öfters transfundiert werden müssen. Diese Transfusionshäufigkeit gibt es ja vor allen Dingen am Anfang in der initialen Behandlung, also gerade in diesen ersten 24 Wochen, wie ich gerade schon gesagt hatte. Hier treten vermehrt Transfusionen auf, deren Zahl dann aber wieder zurückgeht. Sieht man sich an, wie viele Transfusionen das pro Monat sind, stellt man fest, dass es zwischen den verschiedenen Armen vergleichbar viele sind: etwa 0,9 Einheiten pro Monat. Dementsprechend sehe ich hier wirklich nicht einen direkten Zusammenhang zwischen einem vermehrten Auftreten einer Grad-3/4-Anämie und einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, können Sie dazu etwas aus der Praxis sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten ja hier schon einmal angemerkt, dass wir mit diesen reinen CTCAE-Kriterien nicht so glücklich sind, weil alles immer sozusagen über einen Kamm geschert wird, Laborwerte genau wie Lebensqualität bewertet werden. Wir hatten ja vorgeschlagen, dass man Nebenwirkungen auch danach bewertet, ob sie relevant, ob sie managebar und ob sie reversibel sind. Wenn wir das auch auf diese Kriterien übertragen, dann würden wir sagen: Ja, sie sind relevant. Denn eine Anämie und eine Bluttransfusion sind grundsätzlich relevant für den Patienten. Aber: Sie sind managebar, ganz klar. Das meine ich nicht flapsig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich kenne Ihre Position aus früheren Anhörungen. Ich kann das nachvollziehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind Patienten, die eine Excel-Datei auf ihrem Computer haben und alle Laborwerte selbst eingetragen haben. Da gibt es keinen, den Sie auf der Straße treffen, der heute nicht weiß, wie seine Thrombozyten und der HB-Wert letzte Woche waren. Das sind Nebenwirkungen, die die Patienten selbst überwachen. Alle Patien-

ten wissen, wie der gefühlte HB heute ist, weil sie die Treppe noch hochkommen. Das heißt, es ist managebar; die Patienten kennen das ganz gut. Insofern ist es keine unerwartete Nebenwirkung, und es ist reversibel, und es ist gut handhabbar. Ja, es sind relevante Nebenwirkungen, aber managebar und reversibel. So würden wir es einordnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich zwei, die sich gemeldet haben. Frau Dr. Müller, wollen Sie sich sofort dazu äußern?

Frau Dr. Müller: Zur Arzneimittelsicherheit. Ich weiß nicht, ob das passt.

(Herr Müller: Ich hake da ein!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, dann Herr Müller.

Herr Müller: Ich möchte noch einmal das aufgreifen, was Herr Eyding nachgefragt hat, und zwar haben Sie ja in der Studie COMFORT II, wo mit dieser bestverfügbaren Therapie verglichen wurde, diese Endpunkte zu der für den Patienten ja belastenden Symptomatik Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Juckreiz usw., was Sie auch eindrucksvoll dargestellt hatten, nicht erhoben, soweit ich das jetzt erkennen kann, nur die Milzvolumenreduktion mit den Oberbauchbeschwerden. Ich würde Sie jetzt gerne noch einmal fragen, warum das so war, und dann vielleicht auch noch einmal Herrn Wörmann fragen, wie er das aus seiner Kenntnis in der Praxis einschätzt, ob die Wirkung des Medikaments auf die B-Symptomatik – so nennt man das ja auch – noch bestehen bleibt, wenn man dies jetzt mit einer bestverfügbaren Therapie vergleicht. Denn die Ergebnisse, zum Beispiel Total Symptom Score und MFSAF usw., liegen ja nur für den Vergleich gegenüber Placebo vor.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Ich würde gerade in diesem Zusammenhang kurz noch einmal auf die Frage von Herrn Eyding zum Thema Anämie zurückkommen. Es gibt gerade auch in der COMFORT I noch Daten, die zeigen, dass die Anämie keinen Einfluss auf diesen gerade eben angesprochenen Gesamtsymptomscore hat. Die Anämie selbst hatte also keinen Einfluss auf die Symptomatik der Patienten, und es kam auch in den wenigsten Fällen überhaupt zu einem Therapieabbruch aufgrund der Anämien. Das waren wirklich nur Einzelfälle. Das noch als Nachtrag.

Nun zu Ihrer Frage. Es stimmt, in den Studien wurden unterschiedliche Fragebögen verwendet. In der COMFORT I-Studie war das der schon angesprochene MFSAF-v2.0-Fragebogen, in dem sieben verschiedene Symptome abgefragt wurden. Aus sechs davon wurde dann ein Gesamtsymptomscore ermittelt. Dieser Fragebogen wurde im Rahmen der COMFORT I-Studie auch validiert; er wurde also mit verschiedenen bereits etablierten Fragenbögen in einer ankerbasierten Methode verglichen. Für die COMFORT II-Studie stand dieser Fragebogen daher noch nicht zur Verfügung. Deshalb hat man auf einen anderen Fragebogen zurückgegriffen, den FACT-Lym-Fragebogen. Dieser wurde für Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten entwickelt, bildet aber verschiedene Symptome ab, die ebenfalls bei den Myelofibrose-Patienten auftreten. Gerade die konstitutionellen Symptome sind ja zu nennen, also Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Dementsprechend war man damals einfach der Ansicht, dass dieser Fragebogen der Situation der Myelofibrose-Patienten am nächsten kommen würde und als geeigneter Ersatz für den MFSAF dienen könnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Best Available Therapy ist möglich und einsetzbar, was Symptome angeht. So haben wir es in den Leitlinien auch geschrieben. Aber all die Therapien, die dort infrage kommen, sind keine Wunschtherapien. Kortison nimmt die B-Symptomatik kurzfristig weg, ist langfristig kein gutes Medikament. Milzbestrahlung ist okay, ist für Patienten unerwünscht und, wenn sie Pech haben, wird die linke Niere in ihrer Funktion eingeschränkt. Die dritte Möglichkeit Hydroxyurea also -harnstoff, häufig eingesetzt, ein altes Medikament. Schließlich orale Zytostase, ist auch kein Wunschmedikament, relativ hohe Absetzrate von Patienten wegen Unverträglichkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zufrieden? Okay, gut. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zunächst eine Frage zur Arzneimittelsicherheit, und zwar möchte ich erst einmal kurz darstellen, wie ich ein Argument in Ihrer Stellungnahme verstanden habe. Sie haben eben auf die Unterschiede zuungunsten von Ruxolitinib in diesem Schweregrad 3 und 4 CTCAE und zu Therapieabbrüchen Bezug genommen und haben so argumentiert – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe, weil das scheinbar nicht immer ganz klar ist –, dass man dabei berücksichtigen müsste, dass zuungunsten von Ruxolitinib eben in der COMFORT I-Studie gegen Placebo verglichen wurde, und in der COMFORT II-Studie zum Teil auch Patienten waren, die nicht therapiert wurden, je nachdem, wie der Arzt entschieden hatte, Physician's Choice. Ist das erst einmal richtig so?

(Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma) nickt)

Nun ist es ja so, dass man die Wirksamkeit auch gegenüber diesen Vergleichsarmen bewertet hat. Wenn Sie dazu vielleicht einmal Stellung nehmen können. Ich meine, die Situation ist nun einmal die, dass es bisher keinen zugelassenen Therapiestandard für diese Medikation gibt.

Ich habe noch eine zweite Frage, die vielleicht auch im Zusammenhang mit der Frage der Relevanz der Nebenwirkungen steht: Die EMA hat ja auch Ereignisse von besonderem Interesse definiert, und zwar Blutungen und Infektionen, die mit der Thrombozytopenie und mit der Neutropenie vermutlich in ursächlichem Zusammenhang stehen. Was planen Sie da für die Zukunft, oder haben Sie da neuere Daten verfügbar? Sie haben ja selber in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass eigentlich eine abschließende Bewertung der Nebenwirkungen noch nicht möglich sei.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Es ist richtig: Die Patienten im Placebo-Arm haben hier natürlich keine pharmakologisch aktive Substanz erhalten, und auch im BAT-Arm waren es 33 Prozent der Patienten, die nach Ermessen des Studienarztes eben keine Therapie erhalten haben. Daneben wurden natürlich viele andere Therapien verwendet, Hydroxyurea natürlich mit 47 Prozent am häufigsten. Aber ein Drittel der Patienten haben eben nichts erhalten, und zwei Drittel der Patienten haben auch mehr als eine dieser Medikationen erhalten. Aber das lag eben im Ermessen des Studienarztes. Dementsprechend sind wir einfach der Auffassung, dass man berücksichtigen sollte, dass hier Patienten entweder keine pharmakologisch aktive Substanz erhalten haben oder gar nicht behandelt wurden. Beantwortet das Ihre erste Frage?

Frau Dr. Müller: Teilweise, nicht ganz. Das hatten Sie ja dargestellt. Aber bei der Beurteilung der Wirksamkeit wird das ja nicht in Betracht gezogen. Da wird nicht gesagt: Man kann den Unterschied nicht wirklich interpretieren, weil es gegen Placebo verglichen wurde. Viel-

leicht können Sie dazu etwas sagen. Es ist ja das übliche Vorgehen. Wir wollen im Vergleich zu dem, was jetzt Therapiestandard ist, oder in der Zulassungsstudie auch gegen Placebo, wissen: Wie ist der Unterschied in der Wirksamkeit und in der Sicherheit? Gegen was sollte man sonst vergleichen als gegen das, was Therapiestandard ist?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Wenn man sich die Wasserfall-Plots zur Milzgrößenreduktion ansieht, in der wirklich jeder einzelne Patient dargestellt ist, sieht man sehr schön, wie die Patienten im Placebo-Arm und im BAT-Arm reagiert haben. Bei beiden Studien war es so, dass die Patienten im Median eine Zunahme der Milzgröße um etwa 8 Prozent hatten; sprich: Während es bei den mit Ruxolitinib behandelten Patienten zu einer Abnahme im Median von etwa 30 Prozent in beiden Studien kam, gab es im Vergleichsarm etwa 8 Prozent Zunahme. Auch, wenn man dann eine Analyse zwischen Placebo und BAT macht, stellt man fest, dass die Patienten mit BAT nicht wirklich besser behandelt werden. Ich weiß leider nicht, ob wir dazu eine Publikation haben. Ich weiß nur, dass es intern verglichen wurde und dass es hier eben keinen Unterschied gab zugunsten von BAT.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Das beantwortet eigentlich nicht meine Frage. Sie sind jetzt auf Details eingegangen. Die Frage ist: Warum die unterschiedliche Bewertung von nichtbehandelten Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit? Warum gehen Sie da unterschiedlich vor? Das war eigentlich die Frage. Aber vielleicht kann man das im Moment so offen stehen lassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Hilf.

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Ich möchte dazu kurz etwas sagen. Man hat natürlich gleichermaßen eine Auswertung für BAT wie auch für Verum gemacht. Man muss es natürlich miteinander vergleichen. Diese Anmerkung zu den Patientenanteilen in der BAT-Therapie, die die Option der Nichttherapie erhalten haben, dient einfach der Erklärung. Aber die Auswertung Verum gegen BAT ist natürlich ganz klar gemacht.

(Frau Dr. Müller: Aber die Interpretation ist unterschiedlich!)

– Die Interpretation ist so, dass das, was wir beschrieben haben, nur Erklärungen des Nebenwirkungsprofils oder der Unterschiede in der Nebenwirkung bedeuten. Diese Frage wurde ja gestellt. Es wurde darauf hingewiesen, dass unter Ruxolitinib mehr Nebenwirkungen aufgetreten seien. Deshalb diene eben der Hinweis darauf, dass im BAT-Arm Teile der Patienten dann eben auch die Option der Nichttherapie erhalten hatten, zur Erklärung. Aber in der Auswertung an sich wird natürlich beides – BAT gegen Verum – miteinander verglichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ihren Blicken habe ich entnommen, dass Sie im Grunde allmählich die Antwort auf Ihre Frage bekommen haben.

Frau Dr. Müller: Immer noch nicht ganz, aber ich denke: Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, Ihre Reaktion habe ich auch so interpretiert. – Herr Dr. Eyding, wollen Sie da nachfassen?

Herr Dr. Eyding: Ja. – Mir stellt sich da auch noch eine Nachfrage, die an die erste Frage, die ich gestellt habe, anknüpft, nämlich die Frage nach den Cross-over-Patienten. Wie ist das bei der Sicherheit gemacht worden? Ich habe beim Lesen nicht darauf geachtet. Ist das bei den Sicherheitsdaten auch ITT, sodass bei der Safety auch die Ruxolitinib-Patienten im Placebo-Arm sind, dass wir dort dann genau das Gegenteil haben, wie wir das wahrscheinlich bei den Wirksamkeitsendpunkten haben, dass es eher zuungunsten zu Ruxolitinib ausfällt, dass es aber an der Stelle eher zugunsten von Ruxolitinib ausfällt, wenn die dort drin wären? Das habe ich jetzt einfach nicht im Kopf. Könnten Sie mich dahingehend kurz aufklären?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Das müsste ich im Detail jetzt auch noch einmal nachsehen. Ich gehe jedoch davon aus, dass bei den Patienten, die nach einem Cross-over Ruxolitinib erhalten haben, die Nebenwirkungen dann auch als Nebenwirkungen für Ruxolitinib gewertet wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Bereitschaft. Meine Bitte wäre nur, die Information dann auch zügig zu liefern. – Herr Hilf, ergänzend.

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Grundsätzlich sind alle Overall-Survival-Daten und alle Sicherheitsdaten und alle Daten zum primären Endpunkt der 35-prozentigen primären Milzvolumenreduktion nach ITT ausgewertet worden. Dieses Detail mit dem Cross-over werden wir dann noch klären und Ihnen zur Information nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich auf der Frageliste Frau Nahnauer und Frau Teupen.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe den Unterlagen der Zulassungsbehörde entnehmen können, dass es bei der Best Available Therapy entsprechend den Instruktionen des Herstellers und der Entscheidung des Prüfarztes gelaufen ist. Welche Instruktionen haben Sie gegeben? Wie viel Spielraum hatte der Prüfarzt?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Der Prüfarzt konnte frei entscheiden, welche Best-Available-Therapy er verwendet. Wir hatten da keine Vorgaben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Zwei kleine Anmerkungen noch einmal, zunächst bezogen auf die Lebensqualität und auf das Problem der Verzerrung. COMFORT II ist ja nicht verblindet gewesen, ist ja auch nicht gepowert gewesen, nehme ich an, für diesen Endpunkt.

Dann eine Frage zu dem ECOG. Sie haben das ja auch als Einschlusskriterium genommen und auch bei der Auswertung. Da sind ja, glaube ich, über 50 Prozent, fast 60 Prozent in allen Armen ECOG 0. Wie weit sehen Sie da den Zusammenhang mit dieser relativ gesunden Patientengruppe zur Krankheitslast?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Die Lebensqualität hat sich ja in beiden Studien in gleichem Maße verbessert. Dieser generische Fragebogen, dieser EORTC-Fragebogen, wurde in beiden Studien verwendet, in einem Fall war es verblindet, in einem Fall war es offen, wie Sie schon gesagt hatten. Aber er hat sich einfach in beiden Studien konsistent

verbessert. Daher sehen wir diese fehlende Verblindung in der COMFORT II-Studie jetzt nicht als hindernden Faktor dafür, dass dieses Ergebnis valide ist.

Der ECOG-Status ist ja ein anerkannter Maßstab für die Aktivität und für die Pflegebedürftigkeit der Patienten, und er wurde ja auch bei Baseline bereits erhoben. Man hat sehr schön gesehen, dass der unter Ruxolitinib eben beibehalten wurde oder sich verbessert hat, während er sich in den Vergleichsgruppen tendenziell eher verschlechtert hat. Dementsprechend haben diese Patienten einfach eine höhere Aktivität gehabt und daraus resultierend eine bessere Lebensqualität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Fritsche. – Nachfragen, Frau Dr. Müller?

Frau Dr. Müller: Eine kleine Anmerkung – ich habe das noch mal nachgeguckt –: Zumindest in der Dossierbewertung sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Safety-Population dargestellt, also nicht Intention to treat, sondern as treated. Ich nehme an, das wäre auch sonst ungewöhnlich gewesen.

Noch eine ganz kleine Nachfrage. Sie hatten jetzt noch nicht die Frage nach den von der EMA definierten „events of special interest“ beantwortet. Haben Sie da weitere Ergebnisse, planen Sie etwas für die Zukunft, zu Blutungen und Infektionen?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Wir haben eine Post-Authorisation-Safety-Study, die von der EMA auch gewünscht wurde. Diese Studie wird sich im Detail mit gerade diesen Blutungen und Infektionen befassen. Natürlich ist das auch in unserem Risk-Management-Plan verankert.

Frau Dr. Müller: Aber Ergebnisse haben Sie bisher noch nicht?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Nein, bisher gibt es noch keine Ergebnisse bis auf die, die wir bereits dargestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es gibt zwei Spontanmeldungen. Einmal wohl ergänzend von Professor Wörmann und wohl eine Nachfrage von Frau Nahnauer. Wenn Sie vielleicht erst einmal Ihre Ergänzung machen würden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde etwas zu den ECOG 0-, 1- und 2-Patienten sagen wollen. Es ist so ein bisschen wie in fast allen Studien. Ärzte nehmen erst nur die hinsichtlich ECOG guten Patienten in die Studien rein, weil man nicht weiß, worauf man sich mit einem neuen Medikament einlässt. Und wenn das Medikament dann zugelassen ist, dann nimmt man auch die mit schlechtem Allgemeinzustand. Die Erfahrung zumindest von den Charité-Patienten ist: Die Nebenwirkungen sind genau dieselben, die wir von den Erstpatienten kennen, also Anämie und Thrombozytopenie ist auch dort das Kritische. Auf dem letzten ASH-Meeting im Dezember wurde eine Studie vorgestellt, in die man diese Patienten eingebracht hat mit denselben Dosierungen. Da hat man gemerkt, dass man die mit einer vorsichtigen Dosierung gut managen kann. Wir haben also keine unerwarteten Nebenwirkungen, und die Nebenwirkungen, die wir kennen mit Anämie und Thrombozytopenie, sind genau dieselben wie von den ECOG 0-Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für den Hinweis. – Frau Nahnauer, hat sich das erledigt?

Frau Dr. Nahnauer: Nein, ich hatte eine andere Frage. Sie hatten eingangs gesagt, Inzidenz ist 2,7 zu 100.000?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Die Prävalenz.

Frau Dr. Nahnauer: Die Prävalenz, okay. Dann habe ich das falsch gehört.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue in die Runde, ob es noch Fragen gibt. Ich habe den Unterlagen entnommen, dass es noch gewisse Differenzen gab zum Thema „Zielpopulation und Therapiekosten“. Will sich dazu noch jemand äußern oder nachfragen? – Das sehe ich nicht. Wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Lataster (Novartis Pharma): Frau Nahnauer, Sie hatten eben die Frage gestellt zur Anreicherung der Daten bzw. zur Äquivalenz der Daten oder Deckungsgleichheit mit dem, was Sie haben und was wir jetzt eingereicht haben. Ich wollte es nur noch einmal klarstellen: Wir haben die Mortalitätsdaten erst im November bekommen. Deshalb sind es nicht Daten, die dem Zulassungserteiler schon vorliegen konnten. Das haben wir jetzt aber nachgereicht, weil wir die halt für bedeutend halten auch im Rahmen des Verfahrens hinsichtlich Mortalität. Das ist einer der Hauptpunkte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Aber Overall Survival war nach wie vor kein gepowertes Punkt, genauso wie Lebensqualität, Leukämie usw. nicht.

(Herr Lataster (Novartis Pharma) nickt)

– Gut.

Herr Lataster (Novartis Pharma): Wir haben das schon protokolliert. Frau Fritsche hatte das eingangs auch schon erwähnt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue noch einmal in die Runde: Gibt es noch Fragen dazu? – Ich frage ganz bewusst die Firma medac: Von Ihnen Kommentare, Hinweise, Fragen? – Nicht. Vfa? – Außer dem, was man so aus den Unterlagen kennt, sehe ich nichts.

Wir können dann zum Schluss kommen, wenn es keine weiteren konkreten Sachfragen mehr gibt. Ich stelle dann anheim, sich grundsätzlich zu äußern, insbesondere zu Rechtsfragen. Gleich ein Hinweis: Ich bin von Haus aus Rechtsanwalt. Ich verstehe etwas davon. – Legen Sie los!

Herr Schillack (Novartis Pharma): Prima. Vielen Dank. – Es sollen hier natürlich die medizinischen Ausführungen im Vordergrund stehen, ganz klar und maßgeblich. Es kann jedoch sein, dass im weiteren formell-rechtlichen Verfahren Aspekte maßgeblich sind, die wir hier noch einmal kurz zusammenfassen und fokussieren möchten, hilfsweise und aus Gründen höchster rechtlicher Vorsicht. Wir danken insofern für Ihr Verständnis.

Erstens. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden im Rahmen einer Frühen Nutzenbewertung ist nach unserer Auffassung nicht rechtmäßig, denn gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise nach Satz 3 Nr. 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden. Gilt der Zusatznutzen aufgrund der gesetzlichen Regelung als belegt und muss der pharmazeutische Unternehmer keine Nachweise dazu, das heißt zum Zusatznutzen und medizinischen Nutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, vorlegen, dann ist die Quantifizierung des Zusatznutzens allein auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen gar nicht möglich. Darüber hinaus muss jedenfalls dann, wenn ein solcher Zusatznutzen quantifiziert wird, das Ergebnis dieser Quantifizierung als zentrale Aussage der Nutzenbewertung dann auch Gegenstand der Stellungnahme sein. Bis heute liegt der Firma Novartis eine solche Quantifizierung nicht vor, sodass die Novartis Pharma GmbH in ihren Anhörungsrechten verletzt ist.

Zweitens ist auch auszuführen zum Vorrang der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde. Gemäß § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V dürfen Entscheidungen im GKV-System den Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Es gilt somit die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind. Und diese Bindungswirkung findet ihre Grenze erst in einem Nutzenvergleich, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist.

Dann möchten wir drittens ausführen zur Bewertung der Nutzenbewertung. Novartis vertritt die Ansicht, dass maßgebliche Wertungen nicht bereits auf der Ebene der Frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V erfolgen, sondern erst auf der Ebene der Erstattungsbetragsbindung gemäß § 130 b SGB V. Denn gemäß § 35 Abs. 1 Satz 10 SGB V sind hinsichtlich des Nutzens und des Zusatznutzens eines zugelassenen Orphan Drugs keinerlei Bewertungen zu treffen. Das bedeutet, dass auch die Ergebnisse zu einzelnen Nutzenbewertungsaspekten nicht gegeneinander aufgerechnet werden können und dürfen, sondern als Ergebnisse nebeneinander zu stellen sind. Die nähere Bewertung der einzelnen Nutzenaspekte im Sinne einer Gesamtaufrechnung ist erst dann im Verfahren nach § 130 b SGB V zu treffen.

Hilfsweise ergänzen wir, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Myelofibrose-Patienten beträchtlich ist; denn gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapeutischen und des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere wenn, wie vorher diskutiert und erläutert, für Ruxolitinib eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine für Patienten und Patientinnen spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

Soweit die Ergänzungen aus rechtlicher Sicht. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schillack. Es steht mir jetzt nicht an, das zu kommentieren. Es wird eine Sache des Plenums des Ausschusses sein, das nachher zu bewerten und eine Entscheidung zu treffen. Von mir aus nur zwei, drei Bemerkungen dazu. Erst einmal: Die genannten Aspekte sind natürlich nicht neu in der ganzen Diskussion, gerade was auch das Thema der Quantifizierung des Zusatznutzens bei Orphan Drugs angeht. Ich will nur darauf hinweisen, dass dies ein Thema ist, das damals, als man

die Vorschrift gefunden hat, natürlich auch im politischen Raum heiß und innig diskutiert worden ist, auch mit der Abstufung. Also der Gesetzgeber hat das insofern schon bewusst entschieden.

Zum Thema Anhörung. Da empfehle ich nur, in der Antwort noch mal auf § 24 SGB X zu rekurren. Das ist praktisch immer *Sedes materiae*; das geht wieder zurück auf das VwVfG. Ich glaube nicht, dass man insofern davon reden kann, dass, wenn jetzt noch keine quantifizierende Einschätzung vom Unterausschuss stattgefunden hat, das rechtliche Gehör verletzt worden ist.

Ich will das jetzt aber im Einzelnen nicht mit Ihnen ausdiskutieren, auch nicht das Thema Widerspruch zur Grundentscheidung der EMA etc. pp. Das Ganze ist vorgetragen. Sie haben es jetzt noch mal mündlich vorgetragen. Das wird sicherlich in den weiteren Beratungen reflektiert werden. – Herr Grüne, bitte schön.

Herr Grüne: Herr Schillack, habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie das, was der Bundesausschuss hier heute im Rahmen der Anhörung macht, also Ihnen die Gelegenheit gibt, zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung zu nehmen, bei Orphan Drugs eigentlich gesetzlich verortet sehen in den bilateralen Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen Ihnen als pharmazeutischem Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Haben Sie das verstanden? Das ist die logische Konsequenz, wenn Sie sagen, dieses Gremium dürfe überhaupt gar nicht quantifizieren. Dann verlagern Sie das im Grunde in die Verhandlung rein.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Es geht zumindest um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Das dürfte hier aus unserer rechtlichen Sicht in einer Gesamtaufrechnung nicht stattfinden, sondern wäre dann im Wege der Erstattungsbetragsvereinbarung vorzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Auch ein Aspekt, der im Grunde genommen bekannt ist und – ich schaue in Richtung vfa – schon mal heiß und intensiv diskutiert worden ist in diesen Findungssitzungen, die wir gemeinsam gemacht haben. Sie können insofern natürlich sagen: Es gibt noch keine höchstrichterliche Entscheidung dazu. – Auf die bin ich selbst gespannt. Die wird es irgendwann mal geben. Sie wissen: Vor Gericht und auf hoher See weiß man nie, was am Ende rauskommt. Unsere Position vom G-BA dazu ist bekannt; der vfa kennt die Position im Grunde. Ihre Einschätzung beruht ja im Grunde auch auf einer Vor-einschätzung des G-BA im Plenum selbst. Wir nehmen es zur Kenntnis. Es wird diskutiert werden. Ich gehe aber nicht davon aus, dass man jetzt plötzlich in nächster Sitzung zu einer radikalen Kehrtwendung bei der rechtlichen Betrachtung kommt.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Das sicher nicht. Wir danken aber trotzdem auf jeden Fall noch einmal für die Gelegenheit, es vorgetragen haben zu dürfen. Und das Gesetz weist eben zumindest Unklarheit auf, die in die eine wie in die andere Richtung interpretiert werden kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wird man sehen. – Ich glaube, wir können jetzt zum Abschluss der Anhörung kommen. Gibt es von Ihnen noch eine grundsätzlich abschließende Bemerkung dazu? Nötig ist sie in meinen Augen nicht. Wenn Sie das Wort nicht noch einmal wünschen, würde ich die Sitzung schließen. Ich schaue noch einmal in alle

Richtungen. – Es wird kein Bedarf angemeldet. Dann komme ich zum Schluss. Ich bedanke mich für das, was Sie vorgetragen haben. Ich bedanke mich für das, was Sie vorgetragen haben. Ich würde bitten, dass Sie zumindest den einen Punkt nachliefern; der zweite war, wie ich glaube, geklärt – vielleicht ergänzend das Zweite.

Ich danke für die Informationen, die wir bekommen haben. Ich danke allen Beteiligten. Ich danke Herrn Professor Wörmann noch mal ausdrücklich für ergänzende Kommentierungen.

Ich schließe damit die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Tag und vor allen Dingen, dass Sie gesund bleiben.

Schluss der Anhörung: 11.17 Uhr