

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib**

Vom 6. November 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Ruxolitinib zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose 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.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 12. Februar 2014 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

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

Somit ist der maßgebliche Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 12 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Ruxolitinib der 15. Mai 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 15. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ruxolitinib (Jakavi®) gemäß Fachinformation:

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Für das Anwendungsgebiet Myelofibrose sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet für ausgewählte Patienten grundsätzlich eine allogene Stammzelltransplantation in Frage. Darüber hinaus kann gegebenenfalls eine Bestrahlung oder Entfernung (Splenektomie) der Milz angewendet werden. Eine Substitution von Blutprodukten kann ebenfalls indiziert sein
- zu 3. In diesem Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL Anlage XII zu Ruxolitinib vor (Beschluss vom 7. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib):

Für Ruxolitinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens liegt auf Grundlage der Ergebnisse der zur Zulassung führenden Studien ein geringer Zusatznutzen vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die allogene Stammzelltransplantation, als einzige potenziell kurative Therapieoption, ist für geeignete Patienten in Erwägung zu ziehen. Kommt eine allogene Stammzelltransplantation nicht in Betracht, erfolgt eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ruxolitinib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose liegt für Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen 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 eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen und somit eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“), eine Verlängerung der Überlebensdauer und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht wird.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ruxolitinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Studien COMFORT-I und COMFORT-II vorgelegt. Für die Bewertung des

Zusatznutzens von Ruxolitinib werden nur die Ergebnisse der Studie COMFORT-I herangezogen, da mit dieser Studie ein direkter Vergleich von Ruxolitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vorliegt.

In die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie COMFORT-I wurden insgesamt 309 Patienten (155 im Ruxolitinib-Arm und 154 Patienten im Placebo-Arm) mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose eingeschlossen. Die Studienteilnehmer mussten ein Intermediär-2-Risiko- oder Hochrisikoprofil aufweisen und aufgrund Resistenz oder Unverträglichkeit für keine andere Therapieoption in Fragen kommen. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu Best-Supportive-Care, untersucht. Die Patienten erhielten fachinformationskonform<sup>2</sup> in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl eine Dosierung von 15 bis 20 mg Ruxolitinib zweimal täglich, die bei fehlender Wirksamkeit auf maximal 25 mg zweimal täglich erhöht werden konnte. Im Placebo-Arm wurde eine analoge Scheintitration durchgeführt. Die primäre Datenanalyse erfolgte am 2. November 2011, nachdem alle Patienten mindestens 24 Wochen behandelt worden waren und 50% der Patienten 36 Wochen. Nach dieser Analyse wurde die Studie entblindet und ein Cross-over in den Ruxolitinib-Arm war möglich, wenn das Milzvolumen seit dem Beginn der Studie um mindestens 25% zugenommen hat. Bereits vor der Primäranalyse war dieser Wechsel gestattet, wenn zusätzlich zu der Milzvergrößerung eine Symptomverschlechterung vorlag. Neben der Primäranalyse erfolgte eine a priori festgelegte Auswertung nach circa 3 Jahren unter anderem für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Studie wurde durch Protokoll-Amendment 4 darüber hinaus um weitere 2 Jahre verlängert, weshalb im Jahr 2015 voraussichtlich 5-Jahresdaten vorliegen werden. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil an Patienten mit mindestens 35%-iger Reduktion des Milzvolumens nach 24 Wochen. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben und die Symptomatik, ermittelt durch den MFSAF v2.0 Fragebogen und den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen, untersucht. Letzterer war zudem zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehen.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie COMFORT-II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von fachinformationskonform<sup>2</sup> verwendetem Ruxolitinib (146 Patienten) gegenüber einer best-verfügbaren Therapie nach Wahl des Arztes (Best-Available-Therapy; 73 Patienten) verglichen. Dabei waren Therapie-Kombinationen, Therapiewechsel und auch Verzicht auf eine Behandlung im Vergleichsarm möglich. Die als Best-Available-Therapy (BAT) zur Auswahl stehenden Arzneimittel sind in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen (u.A. Thalidomid, Lenalidomid, Hydroxycarbamid). Am häufigsten wurde eine medikamentöse Behandlung mit Hydroxycarbamid (n = 34) und/oder Glucocorticoiden (n = 12) gewählt. Bei 24 Patienten bestand nach Ermessen des Arztes keine Indikation für eine medikamentöse Behandlung. Der primäre Endpunkt der Studie war der Rückgang des Milzvolumens nach 48 Wochen. Zudem wurden unter anderem auch das progressionsfreie Überleben, das leukämiefreie Überleben und das Gesamtüberleben aufgezeichnet. Neben der Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 wurde letztere zusätzlich mittels des Fragebogens FACT-Lym erfasst. Mit einem Protokoll-Amendment wurde die Studiendauer von ursprünglich 144 Wochen auf 5 Jahre verlängert (Studienende voraussichtlich 2015).

Die im Rahmen der Best-Available-Therapy (BAT) in der COMFORT-II-Studie angewendeten medikamentösen Therapien können zwar einer palliativen Behandlung von Symptomen der

---

<sup>2</sup> Fachinformation Jakavi®, Stand: November 2013

Myelofibrose dienen, jedoch kann auch eine primär krankheitsmodifizierende Wirkung der Arzneimittel, insbesondere von zytostatischen Wirkstoffen wie Hydroxycarbamid, nicht ausgeschlossen werden. Die im Vergleichsarm eingesetzte BAT in der vorliegenden Operationalisierung kann somit nicht mit ausreichender Sicherheit als primär symptomorientierte palliative Behandlung im Sinne einer besten supportiven Therapie (BSC) verstanden werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ist daher in der Studie COMFORT-II nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib mit BSC gegenüber BSC allein nicht herangezogen werden.

Im Bereich der myeloproliferativen Neoplasien gab es erst in den letzten Jahren eine rasche wissenschaftliche Entwicklung; bisher gab es keine explizit für die Indikation Myelofibrose zugelassenen Wirkstoffe. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen Arzneimitteln einerseits und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits.

Der G-BA hat unter Berücksichtigung von Hinweisen der Stellungnehmer, dass diese Studie die Versorgungsrealität abbilden würde, ergänzend zur IQWiG-Dossierbewertung, eine Bewertung der COMFORT-II-Studie vorgenommen. Selbst wenn man die Studie berücksichtigen würde, ergeben sich hieraus keine Auswirkungen auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung.

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Das Verzerrungspotenzial der Studie COMFORT-I wird auf der Studienebene als niedrig eingestuft. Da die Ergebnisse von nur einer relevanten Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, wird hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet. Allerdings zeigen sich hinsichtlich der Signifikanz bei den Daten zum Gesamtüberleben inkonsistente Ergebnisse und es liegen teilweise nicht verwertbare Daten zu den Nebenwirkungen vor. Diese Unsicherheiten in der Datenlage rechtfertigen eine Reduzierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt.

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

#### Mortalität und Morbidität

##### *Gesamtüberleben*

In der COMFORT-I-Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt zu den a priori festgelegten Zeitpunkten nach einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen (Primäranalyse) beziehungsweise mindestens 144 Wochen (3-Jahresauswertung) erfasst. Dabei zeigte sich für beide Analysen ein numerischer aber statistisch nicht signifikanter Vorteil von Ruxolitinib mit BSC gegenüber BSC (Primäranalyse: HR 0,67 [95%-KI: 0,30; 1,50]; 3-Jahresauswertung: HR 0,69 [95%-KI: 0,46; 1,03]).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Ruxolitinib ergab sich zu den post hoc festgelegten Interimsanalysen im März 2011 (HR 0,50 [95%-KI: 0,25; 0,98],  $p = 0,040$ ) und im April 2013 (HR 0,67 [95%-KI: 0,45; 1,00],  $p = 0,047$ ).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich weder in der Primäranalyse noch in der geplanten 3-Jahres-Auswertung ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib hinsichtlich der Senkung des Mortalitätsrisikos. Die Ergebnisse aus ergänzenden Analysen

der Datenschnitte vom 01.03.2011 und vom 05.04.2013 zeigen allerdings ( $p = 0,040$  bzw.  $p = 0,047$ ) signifikante Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib. Aufgrund des hohen Anteils an Therapiewechslern wird ein Überlebensvorteil durch Ruxolitinib möglicherweise eher unterschätzt, da die Auswirkungen der Ruxolitinib-Therapie aufgrund der Auswertungsmethodik auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Daher sieht der G-BA in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse einen Vorteil beim Gesamtüberleben. Dennoch ergibt sich hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der nicht konsistenten Signifikanz zu unterschiedlichen Auswertezeitpunkten eine erhebliche Unsicherheit. Die a priori festgelegten und daher aussagekräftigeren Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Leukämiefreies Überleben*

Der Endpunkt „leukämiefreies Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunktkomponenten aus den Bereichen Mortalität und Morbidität (leukämische Transformation) zusammensetzt. Für die Endpunktkategorie Mortalität wird dieser Endpunkt als nicht validiertes Surrogat bewertet. Aufgrund der Zusammensetzung und der fehlenden Darstellung der Ergebnisse der Einzelkomponenten dieses Endpunkts ist dessen Patientenrelevanz fraglich und eine Berücksichtigung bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib ist nicht angezeigt. Für die patientenrelevante Morbiditätskomponente „leukämische Transformation“ ergeben sich darüber hinaus -ebenso wie für den kombinierten Endpunkt- keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der COMFORT-I-Studie.

### *ECOG-Performance Status*

Der ECOG-PS ist eine unspezifische Skala ohne definierte Fragen, die darüber hinaus vom behandelnden Arzt und nicht vom Patienten selbst beurteilt wird. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib in der Kategorie Morbidität ist dieses Messinstrument nicht geeignet.

### *Abnahme des Milzvolumens und der Krankheitssymptome*

In der COMFORT-I-Studie kam es im Interventionsarm zu einer Abnahme des Milzvolumens um median 33% im Vergleich zu einer Zunahme des Volumens um median 8,5% im Kontrollarm. Nach 24 Wochen erreichten 41,9% der ITT-Population im Ruxolitinib-Arm eine Abnahme des Milzvolumens um mindestens 35% („Responder“).

Darüber hinaus 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 (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS  $\geq 50\%$ : 45,9% vs. 5,3%) gezeigt.

Die Validität des Messinstruments MFSAF v2.0 wurde in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen hinreichend dargelegt.



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

Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Die klinisch relevante Abnahme des Milzvolumens, verbunden mit einer Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, stellt eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar. Die Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität gehen mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einher, allerdings beruht die Aussage zum Gesamtüberleben auf einer unsicheren Datenlage. In der Gesamtbetrachtung ist damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ruxolitinib gerechtfertigt. In Betrachtung der Endpunktkategorie „Morbidität“, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Endpunktkategorie „Mortalität“, wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib somit als beträchtlich.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Daten des onkologiespezifischen, krankheitsübergreifenden Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 vor. Aufgrund von Imbalancen zwischen den Studienarmen (Differenz zwischen Interventionsarm und Kontrollarm ca. 20% hinsichtlich der berücksichtigten Fragebögen) lassen sich ausgehend von der im Dossier dargestellten Auswertungsmethode (ohne Ersetzungsstrategie) keine validen Aussagen zur Lebensqualität ableiten. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichte LOCF-Analyse (*last observation carried forward*) trägt diesem Umstand Rechnung und kann für die Bewertung herangezogen werden. Daraus ergibt sich für die Skala zum globalen Gesundheitsstatus und für alle Funktionsskalen, mit Ausnahme der kognitiven Funktion, ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib.

Die Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstützen die Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib bei den Morbiditätseindpunkten.

### Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Der Anteil an Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse auftraten, war gruppenübergreifend vergleichbar. Auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren die Anteile vergleichbar. Insgesamt können die Ergebnisse zu den Gesamtraten jedoch nicht ausgewertet werden, da in großem Umfang auch Symptome der Grunderkrankung erfasst wurden und zwischen therapiebedingten unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, hervorgerufen durch die Grunderkrankung, nicht mit ausreichender Sicherheit differenziert werden kann.

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.

Darüber hinaus treten unter Ruxolitinib signifikant häufiger Erkrankungen des Nervensystems (nach system organ class) auf (36,8% vs. 23,8%).

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.

## **Gesamtbewertung**

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, unterstützt durch einen Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A14-17) zugrunde gelegt.

### 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“, Initial marketing-authorisation documents, 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-Steuer (Stand: 15. Oktober 2014).

#### 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 in der Studie in beiden Armen vorgesehene supportive Behandlung (Best-Supportive-Care) patientenindividuell unterschiedlich ist, wird auf eine Darstellung der Therapiekosten 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.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der COMFORT-I-Studie im Vergleichsarm angewendeten Therapie 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 den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Dezember 2013 eingegangen am 20. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. April 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. Mai 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Verfahrens für den Wirkstoff Ruxolitinib ist der 15. Mai 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Juni 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ruxolitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2014 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 28. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. September 2014 14. Oktober 2014 21. Oktober 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken