



**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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	14
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	28
1. Bewertungsgrundlagen	28
2. Bewertungsentscheidung	28
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2 Nutzenbewertung	28
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.2.4 Therapiekosten	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	36
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	38

5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	38
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	89
5.3	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	104
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	108
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	122
5.6	Stellungnahme PD Dr. Christoph Scheid.....	130
D.	Anlagen.....	135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	135
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	155

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. 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) 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 Methoden¹ 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 idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

¹ 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 Frage kommen. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu Best-Supportive-Care, untersucht. Die Patienten erhielten fachinformationskonform² 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 fachinformationskonform² 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 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

² Fachinformation Jakavi[®], Stand: November 2013

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 Auswertzeitpunkten 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 Transformati-

on) 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 therapierelanten 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 Morbiditätsendpunkten.

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-Taxe (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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib

Vom 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. November 2014 (BAnz AT 02.12.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Ruxolitinib in der Bekanntmachung der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2013 (BAnz AT 10.04.2013 B5) werden aufgehoben.

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

Ruxolitinib

Beschluss vom: 6. November 2014

In Kraft getreten am: 6. November 2014

BAnz AT 15.12.2014 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ruxolitinib (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.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

Ergebnisse der Studie COMFORT-I nach Endpunkten³:

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

³ Daten der Studie COMFORT-I aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-17), Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers, Zwischenanalysen und Studienberichten

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

⁴ LOCF-Auswertung; Modell mit zufälligen Effekten (DerSimonian und Laird)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib + BSC		BSC		Ruxolitinib + BSC vs. BSC
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
					[4,05; 13,75] 0,42 [0,19; 0,65]
Kognitive Funktion	146	1,80 (19,19)	142	-2,00 (21,33)	3,80 [-0,89; 8,49] 0,19 [-0,04; 0,42]
Soziale Funktion	146	8,40 (26,14)	143	-11,70 (29,21)	20,10 [13,70; 26,50] 0,72 [0,49; 0,96]
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse	keine verwertbaren Daten				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	keine verwertbaren Daten				
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten				
Anämie (SUE)	155	5 (3,2)	151	3 (2,0)	1,62 [0,39; 6,68] 0,511 ^c
Blutungen (SMQ)	155	51 (32,9)	151	38 (25,2)	1,31 [0,92; 1,87] 0,140 ^c
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	155	57 (36,8)	151	36 (23,8)	1,54 [1,08; 2,19] 0,014 ^c
^a nach Logrank-Test, stratifiziert nach Risikogruppe ^b alle Pat. 24 Wochen und 50 % Pat. 36 Wochen behandelt ^c alle Pat. mind. 144 Wochen behandelt ^d nicht a priori geplante Interimsanalyse ^e nicht a priori geplante Interimsanalyse ^f nach Chi-Quadrat-Test ^g nicht Teil des Gesamtscores ^h nach CSZ-Methode (unbedingt exakter Test)					
Verwendete Abkürzungen: BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SD: standard deviation (Standardabweichung); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

Anzahl: ca. 1 600 - 5 000 Patienten

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ruxolitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ⁵ (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ruxolitinib	20 mg ⁶	56 Stück	730
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁷	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ruxolitinib	3 536,30 ⁸ €	3 534,50 € [1,80 € ⁹]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

⁵ Jeweils größte Packung

⁶ Die höchste Wirkstärke beträgt 20 mg; die durchschnittliche Tagesdosis 40 mg

⁷ Größte Packung (56 Stück)

⁸ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

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 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. November 2014 (BAZ AT 02.12.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Ruxolitinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ruxolitinib (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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Kranken-



versicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Ergebnisse der Studie COMFORT-I nach Endpunkten¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib + BSC		BSC		Ruxolitinib + BSC vs. BSC HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	
Mortalität					
Gesamtüberleben	155		154		
Primäranalyse ^b (02.11.2010)		n. e.		n. e.	0,67 [0,30; 1,50] 0,327
3-Jahresauswertung ^c (25.01.2013)		n. e.		n. e.	0,69 [0,46; 1,03] 0,067
Interimanalyse ^d (01.03.2011)		n. e.		n. e.	0,50 [0,25; 0,98] 0,040
Interimanalyse ^e (05.04.2013)		n. e.		n. e.	0,67 [0,45; 1,00] 0,047
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Morbidität					
Milzvolumenreduktion (Anzahl Patienten mit einer Reduktion ≥ 35 %)	155	65 (41,9)	153	1 (0,7)	64,2 [9,0; 456,6] < 0,0001
MFSAF v2.0 (Verbesserung TSS ≥ 50 %)	148	68 (45,9)	152	8 (5,3)	8,7 [4,3; 17,5] < 0,001 ¹
	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	N	Studienbeginn Mittelwert (SD); Veränderung Mittelwert (SD)	

Einzelsymptome MFSAF v2.0 (0 = nicht vorhanden bis 10 = schlimmstmöglich)

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



Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib + BSC		BSC		Ruxolitinib + BSC vs. BSC
Gesamt (ohne Inaktivität)	131	3,0 Punkte; -1,4 [-47,8%]	105	2,8 Punkte; +0,5 [+19,3%]	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)	
Juckreiz	131	2,2 Punkte (2,1); -1,3 Punkte (2,3)	105	2,3 Punkte (2,5); +0,4 Punkte (2,4)	
Oberbauch- beschwerden	131	3,7 Punkte (2,2); -1,8 Punkte (2,2)	105	3,4 Punkte (2,4); +0,6 Punkte (2,1)	
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)	
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)	
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)	
Inaktivität ^g	131	3,8 Punkte (2,6); -1,2 Punkte (1,9)	105	3,7 Punkte (2,4); +0,6 Punkte (2,3)	
Leukämische Transformationen	155	2 (1,3)	151	0 (0)	4,87 [0,24; 100,64] 0,209 ^h
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	keine verwertbaren Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwertdiff. [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30² (Lebensqualität)					
Allgemeiner Gesundheitszustand	146	11,10 (26,37)	143	-5,20 (23,40)	16,30 [10,55; 22,05] 0,65 [0,42; 0,89]
Körperliche Funktion	147	7,80 (18,95)	144	-5,40 (18,17)	13,20 [8,93; 17,47] 0,71 [0,47; 0,95]
Rollenfunktion	147	4,60 (30,77)	142	-12,40 (31,29)	17,00 [9,84; 24,16] 0,55 [0,31; 0,78]
Emotionale Funktion	147	7,90 (21,42)	142	-1,00 (20,69)	8,90 [4,05; 13,75] 0,42 [0,19; 0,65]
Kognitive Funktion	146	1,80 (19,19)	142	-2,00 (21,33)	3,80 [-0,89; 8,49] 0,19 [-0,04; 0,42]
Soziale Funktion	146	8,40 (26,14)	143	-11,70 (29,21)	20,10 [13,70; 26,50] 0,72 [0,49; 0,96]
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

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



Table with 4 columns: Endpunktkategorie/Endpunkt, Ruxolitinib + BSC, BSC, Ruxolitinib + BSC vs. BSC. Rows include Nebenwirkungen, Unerwünschte Ereignisse, Schwere UE, Abbruch wegen UE, Anämie (SUE), Blutungen (SMQ), and Erkrankungen des Nervensystems (SOC).

- a nach Logrank-Test, stratifiziert nach Risikogruppe
b alle Pat. 24 Wochen und 50 % Pat. 36 Wochen behandelt
c alle Pat. mindestens 144 Wochen behandelt
d nicht a priori geplante Interimsanalyse
e nicht a priori geplante Interimsanalyse
f nach Chi-Quadrat-Test
g nicht Teil des Gesamtscores
h nach CSZ-Methode (unbedingt exakter Test)

Verwendete Abkürzungen: BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SD: standard deviation (Standardabweichung); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Anzahl: ca. 1 600 – 5 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Behandlung sollte nach sechs 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 ≥ 40 % (Milzlänge) oder ≥ 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:

Table with 5 columns: Bezeichnung der Therapie, Behandlungsmodus, Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung (Tage), Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Row: Zu bewertendes Arzneimittel



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ruxolitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

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

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

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

Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hecken³ Jeweils größte Packung⁴ Die höchste Wirkstärke beträgt 20 mg; die durchschnittliche Tagesdosis 40 mg⁵ Größte Packung (56 Stück)⁶ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Mai 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Ruxolitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

abzuschwächen.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ruxolitinib (erneute Nutzenbewertung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ruxolitinib
- **Handelsname:** Jakavi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronisch myeloproliferative Erkrankungen (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug),
Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-05-15-D-108)

- [Modul 1 \(415.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-512/2014-05-14_Modul1_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 2 \(474.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-513/2014-05-14_Modul2_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 3 \(1003.0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-514/2014-05-14_Modul3A_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 4 \(5.3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-515/2014-05-14_Modul4A_Ruxolitinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(901.1 kB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-116/2014-08-14_Info%20zur%20zur%20zVT_Ruxolitinib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ruxolitinib (Jakavi®):

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

Stand der Information: Februar 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(760.8 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ruxolitinib.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2014
- Mündliche Anhörung: 22.09.2014

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 - 2014-05-15-D-108*

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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)

mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ruxolitinib - 2014-05-15-D-108*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 beigelegt 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 22.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2014 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 November 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.09.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.09.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 16.09.2014

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**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	05.09.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	04.09.2014 05.09.2014
medac GmbH	04.09.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.09.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2014
PD Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln	05.09.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Dirk Holler
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Christof Hilf
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Petra Bachhuber
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Claudia Weiß
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Fr. PD Dr. Jutta Hübner
medac GmbH	Hr. Dr. Christoph Erdmann
medac GmbH	Hr. Sven Meier
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Philipp LeCoutre
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Hr. Dr. Andrej Rasch
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Tina Orben

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH, Hr. Dr. Dirk Holler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Hr. Dr. Christof Hilf						
	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Fr. Dr. Petra Bachhuber						
	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Fr. Dr. Claudia Weiß						
	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hr. Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig						
	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fr. PD Dr. Jutta Hübner						
	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH, Hr. Dr. Christoph Erdmann						
	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH, Hr. Sven Meier						
	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Hr. Prof. Dr. Wörmann						
	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Hr. Prof. Dr. Philipp LeCoutre						
	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Hr. Dr. Andrej Rasch						
	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Fr. Tina Orben						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05.09.2014
Stellungnahme zu	Ruxolitinib (Jakavi®) - 2014-05-15-D-108
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Liste der Abkürzungen

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BAT	Best Available Therapy
BSC	Best Supportive Care
COMFORT	Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK-Inhibitor Therapy
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least square means
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
PET-MF	Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
PGIC	Patient Global Impression of Change
PMF	Primäre Myelofibrose
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TSS	Total Symptom Score

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Ruxolitinib (Jakavi®) ist der erste und einzige Wirkstoff, der in Deutschland zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen ist. Ruxolitinib wird bei Patienten angewendet, die unter der für die Erkrankung typischen Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen leiden. Wie die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien COMFORT-I und COMFORT-II zeigen, kommt es unter der Behandlung mit Ruxolitinib zu einer deutlichen Reduktion des Mortalitätsrisikos, einem Rückgang der Splenomegalie und der belastenden Krankheitssymptome sowie einer Verbesserung der Lebensqualität. In der Nutzenbewertung vom 15. August 2014 attestiert das IQWiG Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis von Vorteilen in den Nutzenkategorien Morbidität (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) und Mortalität (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen). Insgesamt hält Novartis die Einstufung des Zusatznutzens als beträchtlich für angemessen, be-</p>	siehe Anmerkungen ab Seite 48

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>urteilt jedoch die folgenden Aspekte abweichend von der Bewertung des Instituts:</p> <ul style="list-style-type: none">• Neben der COMFORT-I-Studie ist auch die COMFORT-II-Studie für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC aus Sicht von Novartis auch in dieser Studie adäquat umgesetzt wurde. So entspricht die im Vergleichsarm eingesetzte beste verfügbare Therapie (BAT) – wie der G-BA in seiner Beschlussbegründung festgestellt hat – der palliativen Standardtherapie im Anwendungsgebiet. Aufgrund der Vorlage konsistenter Ergebnisse aus zwei randomisierten kontrollierten Studien liegt folglich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib vor.• Das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität ist als beträchtlich einzustufen, da die ITT-Analyse der COMFORT-II-Studie eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos im Ruxolitinib-Arm der Studie zeigt und auch die Ergebnisse von COMFORT-I den Überlebensvorteil von Patienten unter Ruxolitinib bestätigen. Aufgrund der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ruxolitinib ist eine Herabstufung der Ergebnissicherheit aus Sicht von Novartis nicht angemessen.</p> <ul style="list-style-type: none">• In Übereinstimmung mit dem Beschluss des G-BA über die initiale Nutzenbewertung von Ruxolitinib ist die Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Der Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Nutzendimension Morbidität ist deshalb nicht auf den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik“ beschränkt, sondern ergibt sich zusätzlich durch die Reduktion der von den Patienten als stark belastend empfundenen Splenomegalie.• Da eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zur Lebensqualität zugunsten von Ruxolitinib durch die Vorlage ergänzender Analysen weitgehend ausgeschlossen werden kann, sind die im Dossier gezeigten Daten uneingeschränkt für die Nutzenbewertung verwertbar. Insgesamt ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Ruxolitinib gegenüber BSC. Somit ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib auch in der Kategorie Lebensqualität beträchtlich.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einführung</u></p> <p>Ruxolitinib (Jakavi®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (Orphan Drug). Seit dem 23. August 2012 ist es „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“ zugelassen (1). Gemäß § 35a Abs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt, solange ihr jährlicher Umsatz in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Mit der am 7. März 2013 abgeschlossenen Nutzenbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Ruxolitinib in einem entsprechenden Verfahren bereits bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib wurde dabei als gering eingestuft (2). Langzeitdaten, insbesondere jene zur Mortalität, lagen zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vor. Nach Aufforderung durch den G-BA hat Novartis am 15. Mai 2014 ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung vorge-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>legt, da Ruxolitinib – als erstes Medikament für seltene Erkrankungen – die festgelegte Umsatzschwelle überschritten hat. Zu der zugehörigen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 15. August 2014 veröffentlicht wurde, soll im vorliegenden Dokument Stellung genommen werden.</p> <p>Die Myelofibrose (MF) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle, die zu den myeloproliferativen Neoplasien zählt (3). Sie kann primär (PMF) oder sekundär als Folge einer Polycythaemia vera (PPV-MF) oder einer Essentiellen Thrombozythämie (PET-MF) auftreten (4;5). Kennzeichnend für die Erkrankung ist die unkontrollierte Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen verbunden mit erhöhten Spiegeln verschiedener proinflammatorischer Zytokine im Serum (6;7). Molekulare Ursache dieser Veränderungen ist eine Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs, die häufig auf eine Mutation im <i>JAK2</i>-Gen (V617F) zurückzuführen ist (6;8).</p> <p>Der klinische Verlauf der Myelofibrose ist durch eine zunehmende Knochenmarkfibrose charakterisiert, die zu einem progressiven Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten bis</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hin zum Knochenmarkversagen führt (3;6). Durch die Auslagerung der Hämatopoese in andere Organe, insbesondere die Milz aber auch die Leber, kommt es zu massiven Spleno- und Hepatomegalien (3;6). In den fortgeschrittenen Stadien kann die vergrößerte Milz mehr als die Hälfte des Bauchraums einnehmen, andere Organe werden immer weiter verdrängt (9). Die Patienten leiden unter Bauchschmerzen, Völlegefühl und Gewichtsverlust (3;4;10). Durch die erhöhten Zytokinspiegel kommt es zu schweren konstitutionellen Symptomen wie Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Juckreiz sowie Muskel- und Knochenschmerzen (11-13). Sowohl die Splenomegalie als auch die konstitutionellen Symptome werden von den Betroffenen als sehr belastend empfunden und gehen mit einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (11;14;15).</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose beträgt etwa 6 Jahre. Insbesondere Patienten mit Intermediärrisiko-2- bzw. Hochrisiko-Profil haben eine äußerst schlechte Prognose. Vor Einführung von Ruxolitinib lag das mediane Gesamtüberleben in dieser Situation bei nur 4 bzw. 2 Jahren (16;17). Bei 15-20% der Patienten kommt es außerdem zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie, die meist innerhalb weniger Monate zum</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tod führt (17;18).</p> <p>Ruxolitinib ist das erste und einzige Medikament, das in Deutschland zur Behandlung der Mye-lofibrose zugelassen ist (1;19). Als selektiver Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2 wirkt es gezielt der pathologischen Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs entgegen, die eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung sowie der damit verbundenen Symptome spielt (1;6;17;20). Vor Einführung von Ruxolitinib gab es keine zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen. Stattdessen wurden einzelne Krankheitserscheinungen wie die Splenomegalie oder die konstitutionellen Symptome durch die palliative Therapie mit verschiedenen „off-label“ eingesetzten Medikamenten behandelt (4;21). Demzufolge hat der G-BA Best Supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt (22).</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Unterlagen zur Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib basieren auf den randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien COMFORT-I und COMFORT-II, in denen Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Patienten der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielpopulation untersucht wurden (23-26). In COMFORT-II wurde Ruxolitinib mit der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) verglichen, wobei auch eine Nichtbehandlung möglich war. In der COMFORT-I-Studie, in die Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber anderen Therapien eingeschlossen wurden, erfolgte der Vergleich gegenüber Placebo. Außerdem waren in beiden Studien weitere unterstützende Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll erlaubt. Sowohl in COMFORT-I als auch in COMFORT-II erhielten Patienten unter der Vergleichstherapie also eine patientenindividuell unterstützende Behandlung im Sinne von BSC, wobei sich Unterschiede in deren Zusammensetzung durch das differierende Patientenkollektiv ergeben.</p> <p>Wie die Ergebnisse der beiden Studien zeigen, kommt es unter der Behandlung mit Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu einer deutlichen Reduktion des Mortalitätsrisikos, einem klinisch relevanten, lang anhaltenden Rückgang des pathologisch vergrößerten Milzvolumens, einer drastischen Verminderung der belastenden Krankheitssymptomatik sowie einer nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität (23-26). Auf Basis der Ergebnisse von COMFORT-I hat das IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ruxolitinib einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund von Vorteilen in den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Linderung der Krankheits-symptomatik) attestiert. Die Novartis Pharma GmbH teilt die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens, sieht den Zusatznutzen von Ruxolitinib aber nicht auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Linderung der Krankheitssymptomatik beschränkt. So ist ein Zusatznutzen auch in Bezug auf die Reduktion des Milzvolumens (Morbidität) sowie in der Nutzenkategorie Lebensqualität festzustellen. Entgegen der Auffassung des IQWiG liegt aus Sicht von Novartis außerdem nicht nur ein Hinweis, sondern ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor, da für den Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib konsistente Ergebnisse von zwei randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial vorliegen, die im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind.</p>	
<p><u>Einschluss der COMFORT-II-Studie in die Nutzenbewertung</u></p> <p>Wie bereits einleitend erwähnt, basiert das von Novartis vorgelegte Nutzendossier auf den beiden Zulassungsstudien COMFORT-I und COMFORT-II. Dagegen sieht das IQWiG die COM-</p>	<p>Die im Rahmen der Best-Available-Therapy (BAT) in der COMFORT-II-Studie angewendeten medikamentösen Therapien können zwar einer palliativen Behandlung von Symptomen der Myelofibrose dienen, jedoch kann auch eine primär krankheitsmodifizierende Wirkung der Arzneimittel, insbesondere von zytostatischen Wirkstoffen wie Hydroxycarbamid, nicht ausgeschlossen werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>FORT-II-Studie nicht als relevant für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib an. Als Begründung hierfür wird die nach Ansicht des Instituts nicht umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. So stellen die Autoren der Bewertung zwar fest, dass in beiden Studienarmen eine umfangreiche Begleitmedikation im Sinne einer BSC erlaubt war, stören sich jedoch am Einsatz zusätzlicher Medikamente im BAT-Arm der Studie, „mit denen eine Krankheitsmodifikation angestrebt werden soll (z.B. antineoplastische Arzneimittel wie Hydroxyurea oder Anagrelid)“ (S. 40). Nach Einschätzung der Autoren ist dies nicht mit der Definition der BSC durch den G-BA als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, vereinbar. Dazu komme das Problem, dass viele der im BAT-Arm eingesetzten Substanzen außerhalb ihres zugelassenen Indikationsgebietes eingesetzt wurden (S. 41).</p> <p><i>Diese Argumentation ist aus Sicht der Novartis Pharma GmbH nicht nachvollziehbar, da die Standardtherapie im Anwendungsgebiet vor Einführung von Ruxolitinib neben</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>anderen unterstützenden Therapien auch verschiedene antineoplastische Wirkstoffe enthielt, die zwar einzelne Symptome der Erkrankung lindern aber keine Krankheitsmodifikation bewirken.</i></p> <p>Vielmehr entspricht die im Vergleichsarm der COMFORT-II-Studie eingesetzte beste verfügbare Therapie dem palliativen Therapiestandard bei der Behandlung von Myelofibrose-Patienten vor der Einführung von Ruxolitinib. Dieser beschränkte sich nicht nur auf Medikamente wie Schmerzmittel oder Blutprodukte, die zusätzlich zur BAT auch in COMFORT-II als Begleitmedikation in beiden Studienarmen erlaubt waren, sondern umfasste darüber hinaus verschiedene antineoplastische Wirkstoffe, mit denen einzelne Symptome der Erkrankung wie die Splenomegalie, die konstitutionellen Symptome oder die Veränderung von Blutwerten (z.B. Anämie oder Hyperproliferation) behandelt wurden (4;17;21;27;28). Der Einsatz dieser Substanzen erfolgte dabei nicht mit kurativer, sondern mit palliativer, symptomorientierter Zielsetzung (7;21;29). Eine Krankheitsmodifikation, das heißt eine Beeinflussung der zugrundeliegenden Knochenmarkfibrose, ist dagegen durch eine BAT-Behandlung nicht zu erreichen (3;30). Darüber hinaus konnte für keine der bislang</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verwendeten Substanzen eine lebensverlängernde Wirkung nachgewiesen werden (15;31). Der Einsatz antineoplastischer Substanzen im Rahmen der BSC steht damit nicht im Widerspruch zur Definition der BSC als eine reine Palliativbehandlung. Durch die Vorlage einer zweiten, placebo-kontrollierten Studie, in die Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber anderen Therapieoptionen eingeschlossen wurden, kann außerdem eine Verzerrung in Bezug auf die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, zu der es nach Einschätzung des Instituts aufgrund des Nebenwirkungsprofils krankheitsmodifizierender Substanzen kommen könnte, ausgeschlossen werden. Tatsächlich konnte unter der BAT-Behandlung (in COMFORT-II) im Vergleich zu Placebo (in COMFORT-I) keine Zunahme der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse beobachtet werden (32). Im Gegenteil, die Inzidenz einiger Ereignisse war unter BAT sogar reduziert, was vermutlich auf die Wirksamkeit der Therapie auf die Symptome der Grunderkrankung zurückzuführen ist. Beispielsweise traten Abdominalschmerzen (14% vs. 41%), Fatigue (8% vs. 34%), Diarrhö (12% vs. 21%), Übelkeit (7% vs. 19%) und Erbrechen (1% vs. 10%) unter BAT deutlich seltener auf als unter Placebo. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass BAT zwar die Symptome der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung lindert, aber keine krankheitsmodifizierende Wirkung besitzt und somit genau der Definition des G-BA einer BSC entspricht.</p> <p><i>In früheren Bewertungen wurde der Einsatz von Chemotherapeutika im Rahmen der BSC durch das IQWiG und den G-BA bereits akzeptiert.</i></p> <p>Das IQWiG hat bei der Nutzenbewertung von Cabazitaxel den Einsatz des Chemotherapeutikums Mitoxantron als Komponente der BSC gedeutet (33). Während der randomisierte und damit vorgeschriebene Einsatz von Mitoxantron in der betreffenden Studie TROPIC jedoch nicht der Definition der BSC als eine patientenindividuell optimierte Therapie entspricht, ermöglichte die in der COMFORT-II-Studie vorgesehene Auswahl der besten verfügbaren Therapie durch den Prüfarzt eine individuelle Behandlung im Sinne von BSC, die entweder in der alleinigen oder kombinierten Therapie mit verschiedenen Arzneimitteln oder auch in einer Nicht-Behandlung bestehen konnte.</p> <p><i>Aus ethischen Gründen ist auch der leitlinienkonforme Einsatz von antineoplastischen Substanzen im Rahmen der</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>BSC-Behandlung zu befürworten.</i></p> <p>Es wäre nicht vertretbar gewesen, Patienten in einer klinischen Studie die von den Leitlinien empfohlene Behandlung vorzuenthalten und so dem Risiko einer Unterversorgung auszusetzen (4;21). Im Rahmen eines vergleichbaren Verfahrens, nämlich der Nutzenbewertung zu Regorafenib, wurde von Seiten des Instituts bei der vorgelegten Studie CORRECT der Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen der BSC kritisiert, da diese „zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können“ (34).</p> <p><i>Gleiches gilt auch für das Argument, einige der Substanzen seien außerhalb ihres zugelassenen Indikationsgebietes eingesetzt worden.</i></p> <p>Tatsächlich ist der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln, der sogenannte „Off-Label-Use“, in einigen Indikationsgebieten wie z.B. der Onkologie integraler Bestandteil der Therapie, um Patienten nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand behandeln bzw. überhaupt eine Therapieoption bieten zu können (35). Aus ethischen Gründen ist es somit angezeigt, schwer kranken Patienten ein Arzneimittel auch außerhalb</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Zulassungsin-dikation anzubieten. Dieser Tatsache trägt auch der sogenannte „Nikolausbeschluss“ des Bundesverfassungsgerichts (1 BvR 347/98) vom 6. Dezember 2005 sowie die darauffolgende Verankerung des Urteils im GKV-Versorgungsgesetz Rechnung. Danach sind „off-label“ eingesetzte Medikamente unter bestimmten Voraussetzungen (schwerwiegende Erkrankung, keine andere Therapie verfügbar, nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf) auch im Rahmen der GKV erstattungsfähig (§ 2 Abs.1a SGB V). Die Festlegung von BSC als zweckmäßige Vergleichs-therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet reflektiert das Fehlen zugelassener Behandlungsalternativen bei der palliativen Behandlung schwerkranker Patienten, entspricht also gerade der Situation, in der der Einsatz von „Off-Label“-Therapien ausdrücklich vom Gesetzgeber legitimiert wird.</p> <p><i>In vergleichbaren Verfahren nach § 35a SGB V wurde die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer spezifischen Zulassungsindikation von Seiten des IQWiG und des G-BA bereits akzeptiert.</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beispielsweise war der Einsatz von Mitoxantron als Bestandteil der BSC in der bereits erwähnten Bewertung zu Cabazitaxel vermutlich nicht bei allen Patienten zulassungskonform, worauf vom IQWiG ausdrücklich hingewiesen wurde. Allerdings führte dies nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung (33;36). Als weiteres Beispiel sei die Anwendung des experimentellen Tumorstoffes gp100 im Rahmen der Nutzenbewertung von Ipilimumab unter anderem im BSC-Arm der vorgelegten Studie genannt (37). Obwohl gp100 generell über keine arzneimittelrechtliche Zulassung verfügt, wurde die Nutzenbewertung von Ipilimumab uneingeschränkt auf dieser Studie abgestellt (37;38). Der Einsatz von Medikamenten außerhalb ihrer spezifischen Zulassungsindikation spiegelt damit nicht nur die im Anwendungsgebiet übliche, vom Gesetzgeber befürwortete Vorgehensweise in der klinischen Praxis wider, sondern war bislang bei der Bewertung anderer Wirkstoffe auch kein Grund für den Ausschluss von Studien aus der Nutzenbewertung.</p> <p><i>Der G-BA hat die im Rahmen der BSC anzuwendenden Therapien bewusst nicht näher spezifiziert.</i></p> <p>Generell ist anzumerken, dass BSC keine einheitlich geregelte</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieform darstellt (39). Supportive Therapien sind vielfältig und sowohl interindividuell als auch intraindividuell im Krankheitsverlauf verschieden. So erfolgte auch seitens des G-BA keine nähere Spezifizierung der im Rahmen der BSC angewendeten Therapien (22). Vielmehr hat sich das Gremium bewusst dazu entschieden, „keine konkreten Maßnahmen zu benennen, sondern dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu geben, in seinem Dossier die aus seiner Sicht bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlungsoptionen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu beschreiben und die Umsetzung dieser Maßnahmen in den vorgelegten Studien darzustellen und zu diskutieren“ (22).</p> <p><i>Novartis schließt sich somit der Auffassung des G-BA im Rahmen der initialen Nutzenbewertung von Ruxolitinib an, dass die BAT-Behandlung der Standardtherapie im Anwendungsgebiet entspricht.</i></p> <p>Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die Vergleichstherapie der COMFORT-II-Studie der im Indikationsgebiet akzeptierten palliativen Standardtherapie entspricht, die vor Ein-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führung von Ruxolitinib von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wurde (4;21). Aus ethischen Gründen muss nach ärztlichem Ermessen geeigneten Patienten damit der optionale Einsatz dieser Therapien im Rahmen der BSC ermöglicht werden. Dementsprechend wurde das Design der COMFORT-II-Studie und die Festlegung von BAT als Vergleichstherapie von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vollumfänglich anerkannt (40;41). Im European Public Assessment Report (EPAR) zu Ruxolitinib wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass COMFORT-II die zentrale Studie für die Zulassung von Ruxolitinib in Europa darstellt (41). Der G-BA bestätigt in der Nutzenbewertung zu Ruxolitinib vom 17. Dezember 2012, dass „die COMFORT-II-Studie für die Beurteilung des Therapieeffektes gegenüber der gängigen Standardtherapie im Indikationsgebiet geeignet“ ist (11). Somit sind neben den Ergebnissen der COMFORT-I-Studie auch die Ergebnisse der COMFORT-II-Studie für Nutzenbewertung von Ruxolitinib zu berücksichtigen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Nutzendimension Mortalität misst das IQWiG Ruxolitinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>	<p>Der G-BA sieht in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse einen Vorteil beim Gesamtüberleben. Dennoch ergibt sich hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der nicht konsistenten Signifikanz zu unterschiedlichen Auswertzeitpunkten eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei. Basis dieser Beurteilung sind die Ergebnisse der COMFORT-I-Studie, in der zum Zeitpunkt der 3-Jahres-Analyse eine deutliche Senkung der Mortalitätsrate unter der Behandlung mit Ruxolitinib gezeigt werden konnte (HR = 0,69 [0,46-1,03]; p = 0,067) (24). Statistisch ist zu diesem Zeitpunkt zwar kein signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib abzuleiten, allerdings bewegt sich der p-Wert – wie die Autoren der Nutzenbewertung richtig feststellen – „klar in Richtung der allgemein üblichen Signifikanzschwelle von $\alpha = 0,05$“ (S.23). Dies wird außerdem durch zwei weitere Analysen bestätigt, die auch in der Bewertung des IQWiG berücksichtigt werden. So zeigte sich sowohl in einer Auswertung 4 Monate nach der Primäranalyse als auch im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse 9 Wochen nach der 3-Jahres-Analyse eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter der Therapie mit Ruxolitinib (HR = 0,50 [0,25-0,98]; p = 0,040 und HR = 0,67 [0,45-0,998]; p = 0,047) (24;42).</p> <p>Novartis schließt sich der Anerkennung des Zusatznutzens von Ruxolitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das IQWiG an. Allerdings wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Novartis als Beleg und das Ausmaß als beträchtlich gewertet.</p>	<p>erhebliche Unsicherheit. Die a priori festgelegten und daher aussagekräftigeren Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In Betrachtung der Endpunktkategorie „Morbidität“, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Endpunktkategorie „Mortalität“, wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib als beträchtlich.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Laut dem Bewertungsbericht wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens deshalb nur als Anhaltspunkt bewertet, weil das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt aufgrund des hohen Anteils an Therapiewechslern zu den herangezogenen Auswertungszeitpunkten als hoch eingestuft wird (S. 54). Wie die Autoren der Nutzenbewertung zutreffenderweise erklären, führt eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Auswertung nach dem ITT-Prinzip aber eher zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Ruxolitinib, wirkt sich also zuungunsten von Ruxolitinib aus (S. 23). Eine Herabstufung der Ergebnissicherheit ist somit nicht gerechtfertigt. Im Gegenteil, entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier kann „eine eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials (sogar) eine Erhöhung der Sicherheit begründen“ (43). Darüber hinaus wird der Zusatznutzen von Ruxolitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben durch die Ergebnisse der COMFORT-II-Studie bestätigt, die – wie im vorangegangenen Abschnitt ausführlich diskutiert – ebenfalls im Rahmen der Nutzenbewertung von Ruxolitinib zu berücksichtigen ist. Wie bei COMFORT-I ist auch hier eine Verzerrung der Studienergebnisse durch das in der Studie erlaubte Cross-over möglich, eine Herabstufung der Ergebnissicherheit wäre wegen der eindeutigen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ruxolitinib jedoch ebenfalls nicht angemessen. Durch die Vorlage konsistenter Ergebnisse aus zwei randomisierten kontrollierten Studien ist die Aussagesicherheit deshalb insgesamt als Beleg einzustufen.</p> <p>Aus Sicht von Novartis kann zudem das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der vorliegenden Daten quantifiziert werden. So konnte neben der deutlichen Senkung des Mortalitätsrisikos in der COMFORT-I-Studie auch bei der Auswertung der 3-Jahres-Analyse der Studie COMFORT-II, die zum ursprünglich geplanten Studienende durchgeführt wurde, eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate um 52% nachgewiesen werden (HR = 0,48 [0,28-0,85]; p = 0,009) (26). Dies wird auch durch die neuste (ungeplante) Auswertung zum 3,5-Jahres-Update bestätigt, bei der sich ebenfalls eine statistisch signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos unter der Therapie mit Ruxolitinib zeigte (HR = 0,58 [0,36-0,93]; p = 0,02) (44). Nach den Kriterien der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber BSC in der Kategorie Mortalität damit mindestens als beträchtlich einzustufen. Da in beiden Studien bislang weniger als 50% der Patienten verstorben sind, lassen sich zwar keine Aussagen zum medianen Gesamtüberleben bzw. zu dessen Verlängerung unter der Therapie mit</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ruxolitinib treffen, aufgrund der signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos unter Ruxolitinib liegt jedoch eine mindestens moderate Verlängerung der Lebensdauer vor, welche für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens gefordert wird.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich auf Grundlage der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse somit ein <u>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u> in der Nutzendimension Mortalität.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>In der Kategorie Morbidität attestiert das IQWiG Ruxolitinib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bedingt durch die „deutliche Verbesserung der belastenden Symptomatik der Grunderkrankung“ (S. 31). Die Erhebung der Krankheitssymptome erfolgte dabei mit Hilfe des modifizierten MFSAF v2.0-Fragebogens, der von den Autoren der Bewertung als „valides Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome“ beschrieben wird (S. 45). Dies entspricht der im Dossier präsentierten Vorgehensweise, im Rahmen derer ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen auf Basis dieses Endpunktes abgeleitet wird. Allerdings ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Dimension Morbidität aus Sicht von Novartis nicht auf die Linderung der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitssymptomatik beschränkt, sondern ergibt sich auch durch die Reduktion der von den Patienten als stark belastend empfundenen Splenomegalie. Entgegen der Einschätzung von Novartis sieht das IQWiG diesen Endpunkt jedoch nicht als unmittelbar patientenrelevant, sondern als nicht validierten Surrogatparameter an.</p> <p>Die Diskussion über die Patientenrelevanz der Milzvolumenreduktion wurde bereits im Rahmen der initialen Nutzenbewertung von Ruxolitinib geführt. Im Beschluss über die Nutzenbewertung hat der G-BA eine „lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens“ als patientenrelevant anerkannt und dementsprechend die Nutzenbewertung von Ruxolitinib auch auf dem Endpunkt „Reduktion des Milzvolumens“ abgestellt (2). Der Vollständigkeit wegen sollen die wichtigsten Argumente im Folgenden dennoch nochmals kurz aufgegriffen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes „Reduktion des Milzvolumens“</u></p> <p>Wie bereits ausführlich im Dossier beschrieben, ist die Splenomegalie mit einer Vielzahl belastender, klinisch relevanter Symptome wie Bauchschmerzen, vorzeitigem Sättigungsgefühl, Völ-</p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, ist patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>legeföhl und Gewichtsverlust assoziiert (45;46). Umgekehrt geht die Reduktion der MilzgröÙe mit einer Verminderung der Symptomlast sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (47;48). Die Einwände des IQWiG, eine Korrelation zwischen dem Rückgang des Milzvolumens und der Besserung der Krankheitssymptomatik sei nicht belegt (S. 57), ist hingegen nicht nachzuvollziehen. Dabei nehmen die Verfasser Bezug auf eine im Studienbericht von COMFORT-I präsentierte Auswertung, in der der Zusammenhang zwischen der Reduktion der MilzgröÙe um $\geq 35\%$ und der Besserung abdomineller Symptome um $> 50\%$ untersucht wurde. Hierbei konnte bei der Mehrzahl der Patienten, die eine Milzvolumenreduktion von $\geq 35\%$ erreicht hatten, ein Rückgang der abdominellen Beschwerden um $> 50\%$ festgestellt werden. Die Tatsache, dass nicht alle Patienten mit einer Milzvolumenreduktion von $\geq 35\%$ auch eine Verminderung abdomineller Symptome um $> 50\%$ erreichten, lässt aus Sicht von Novartis jedoch nicht den Schluss auf eine fehlende Korrelation zwischen den beiden Parametern zu. So muss eine Milzvolumenreduktion um 35% nicht notwendigerweise einer Besserung der abdominellen Symptome um 50% entsprechen. Da die Wahrnehmung von Symptomen stark vom individuellen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Empfinden des Patienten abhängt und auch mit dem Einfluss weiterer Symptomursachen gerechnet werden muss, sind außerdem interindividuelle Abweichungen zu erwarten. Eine detailliertere Auswertung, die ebenfalls im Rahmen von COMFORT-I durchgeführt wurde, belegt jedoch den deutlichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Milzvolumenreduktion (keine Reduktion in der Placebo-Gruppe; < 10%, 10% bis < 35%, ≥ 35% Reduktion in der Ruxolitinib-Gruppe) und der Linderung der Krankheitssymptomatik (Total Symptom Score, abdominelle bzw. nicht-abdominelle Symptome) sowie der Verbesserung der Lebensqualität, die mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente wie der PROMIS Fatigue Scale, dem Patient Global Impression of Change (PGIC) und dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen erfasst wurde (Abbildung 1) (47). Dabei erfuhren Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um ≥ 35% die bedeutendste Verbesserung in Bezug auf alle untersuchten Skalen, aber auch Patienten mit nur mäßigem Ansprechen zeigten einen signifikanten Rückgang der Symptomlast. Der Zusammenhang zwischen Milzvolumenreduktion und der Linderung der Krankheitssymptomatik wurde in Studien mit anderen JAK-Inhibitoren bestätigt. Darüber hinaus können auch nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Reduktion</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Splenomegalie wie die Durchführung einer Splenektomie oder Milzbestrahlung – wenn zumeist auch nur kurzfristig – eine Linderung der klinischen Symptome bewirken (45;48-50).</p> <p>Die klinische Relevanz der Milzgrößenreduktion wird außerdem durch den Zusammenhang mit einem verlängerten Gesamtüberleben untermauert. So ergab eine Untersuchung an Patienten, die in der Phase-I/II-Studie mit Ruxolitinib behandelt wurden, dass die Reduktion der Milzlänge mit einer deutlichen Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist (51).</p> <p>Daneben soll auch die Augenfälligkeit der Patientenrelevanz des Parameters „Milzvolumen“ nicht unerwähnt bleiben. So werden betroffene Patienten durch ein zusätzliches Gewicht von bis zu 10 kg belastet, die vergrößerte Milz ist häufig durch die Bauchdecke nach außen sichtbar (28). Zur Verdeutlichung soll das in Abbildung 2 gezeigte Patientenfoto dienen, das einen Myelofibrose-Patienten mit Splenomegalie zeigt (52).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die krankhaft vergrößerte Milz mit klinisch relevanten Symptomen assoziiert ist und von den Betroffenen als gravierende Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes erlebt wird. Umgekehrt korreliert der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückgang der Milzgröße mit einer Reduktion der Symptomlast, einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Folglich ist die Reduktion des Milzvolumens unmittelbar patientenrelevant. Auch die EMA bestätigt, dass eine Milzvolumenreduktion nach klinischen Erfahrungen mit einer Verminderung der abdominellen Symptome verbunden ist und insbesondere ein Rückgang des Milzvolumens um $\geq 35\%$, was einer Reduktion der Milzlänge um 50% entspricht, klinisch bedeutsam ist (41). Aus Sicht von Novartis ist gemäß § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV die Berücksichtigung dieses Endpunktes angezeigt. Dementsprechend schließt sich Novartis der Einschätzung des G-BA aus der initialen Bewertung an.</p> <p><u>Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Nutzendimension Morbidität</u></p> <p>Wie die Ergebnisse der beiden Studien COMFORT-I und COMFORT-II zeigen, kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib zu einer ebenso schnellen wie lang anhaltenden klinisch relevanten Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens. Während die Ansprechraten in den jeweiligen Komparator-Armen nur bei 0,7% bzw. 0% lagen, erreichten 41,9% der Patienten (COMFORT-I, nach 24 Wochen) bzw. 28,5% der Patienten (COM-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>FORT-II, nach 48 Wo-chen) unter Ruxolitinib eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ (23;25). Der Rückgang der krankheitsbedingten Splenomegalie blieb dabei bei der Mehrzahl der Patienten über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren stabil (24;26). Über die Erfassung der charakteristischen Myelofibrose-Symptome mit Hilfe des MFSAF-Fragebogens in COMFORT-I konnte außerdem eine Reduktion der belastenden Krankheits-symptomatik unter der Therapie mit Ruxolitinib nachgewiesen werden (23), die auch das IQWiG für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatz-nutzens herangezogen hat. Wie bereits ausführlich dargestellt, werden sowohl die Splenomegalie und die damit verbundenen Beschwerden als auch die konstitutionellen Symptome von den Betroffenen als äußerst belastend empfunden, was zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (11;14;15). Mit der Reduktion der Milzgröße und der Linderung der Krankheitssymptome kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung, die in zwei randomisier-ten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial nachgewiesen wurde. Insgesamt ergibt sich in der Kategorie Morbidität damit ein <u>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sieht das IQWiG den Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC als nicht belegt an, da die in der COMFORT-I-Studie mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhobenen Daten nicht verwertbar seien. Dies wird mit dem Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den beiden Behandlungsgruppen begründet, der mit 20% zu groß sei, um aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können (S. 25). In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, dass die unterschiedlichen Anteile fehlender Werte vor allem durch die große Zahl der Therapieabbrecher im Placebo-Arm bedingt sind. So hatten zum Zeitpunkt der Auswertung bereits 20 Patienten, also rund 13%, die Behandlung im Placebo-Arm beendet, weil sie entweder in den Ruxolitinib-Arm gewechselt waren (15 Patienten) oder die Studie vollständig abgebrochen hatten (5 Patienten) (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu hatte lediglich ein Patient aus der Ruxolitinib-Gruppe die Behandlung</p>	<p>Die klinisch relevante Abnahme des Milzvolumens, verbunden mit einer Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, stellt eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar.</p> <p>In Betrachtung der Endpunktkategorie „Morbidity“, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Endpunktkategorie „Mortality“, wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib somit als beträchtlich.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der Studienmedikation beendet. Ursache für den Abbruch der Studie im Placebo-Arm war dabei eine Progression der Erkrankung oder der Rück-zug der Einwilligungserklärung. Bei den 15 Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren, lag entsprechend den Kriterien für ein Cross-over vor Woche 24 eine Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ sowie eine definierte Symptomverschlechterung vor. Die Mehrzahl der 20 Therapieabbrecher im Placebo-Arm hatte zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung also eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes erlitten, so dass eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität unwahrscheinlich erscheint. Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib aufgrund der fehlenden Berücksichtigung dieser Patienten in der Auswertung ist folglich nicht zu erwarten.</p> <p>Tatsächlich wird der im Dossier beschriebene Effekt durch die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der fehlende Werte entsprechend der LOCF (last observation carried forward)-Methode durch den letzten von einem Patienten vorliegenden Wert ersetzt wurden (Tabelle 2). Auch in dieser Analyse zeigte sich in der Ruxolitinib-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der QLQ-C30-Scores sowohl</p>	<p>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 ausge-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei der Global-beurteilung „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei vier der fünf Funktionsskalen (jeweils $p < 0,001$). Wie in der Originalauswertung wurde die klinisch relevante Differenz von mindestens 10 Punkten zwischen den Behandlungsgruppen dabei sowohl in Bezug auf die Globalbeurteilung als auch bei den Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“ und „soziale Funktion“ überschritten (53).</p> <p>Unter Berücksichtigung der hier diskutierten ergänzenden Analysen kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib, die sich nach Einschätzung des IQWiG aufgrund der unterschiedlichen Anteile fehlender Werte in den beiden Gruppen ergeben könnte, also weitgehend ausgeschlossen werden. Insgesamt belegen die vorgelegten Auswertungen damit eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Ruxolitinib. Dies wird außerdem durch die Ergebnisse der COMFORT-II-Studie bestätigt, in der zusätzlich zum EORTC-QLQ-C30-Fragebogen auch der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-Lym eingesetzt wurde. Auch hier konnte unter der Therapie mit Ruxolitinib über nahezu alle Skalen hinweg eine deutliche Verbesserung</p>	<p>hend 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.</p> <p>Die Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstützen die Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib bei den Morbiditätsendpunkten.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber Studienbeginn erreicht werden, wohingegen die Werte unter der BAT-Kontrollbehandlung unverändert blieben oder sich teilweise sogar verschlechterten. Mit der Verbesserung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA (54) leitet Novartis in der Dimension Lebensqualität deshalb einen <u>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u> von Ruxolitinib ab.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In Übereinstimmung mit der Bewertung von Novartis ergeben sich auch nach Einschätzung des IQWiG aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen höheren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der Vergleichstherapie BSC, der eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Vielmehr verbleiben in der Gesamtschau „ausschließlich positive Effekte“ (S. 31). Allerdings wird von den Autoren der Nutzenbewertung angemerkt, dass die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen „aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der</p>	<p>Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Er-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grunderkrankung bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse insgesamt als nicht interpretierbar“ anzusehen seien (S. 25). Dies sei insbesondere deshalb problematisch, da die Krankheitssymptome durch die eingesetzte Intervention vermindert werden sollten und die Erfassung der Symptome mit Hilfe des MFSAF-Fragebogens eine deutliche Verbesserung der belastenden Symptomatik der Grunderkrankung durch Ruxolitinib zeige (S. 50/51). Novartis weist jedoch darauf hin, dass neben den Gesamtraten auch die Häufigkeit einzelner Ereignisse berichtet wurde, so dass eine transparente Bewertung möglicher Nebenwirkungen gewährleistet ist. Tatsächlich hat auch der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Ruxolitinib die vorgelegten Auswertungen als Grundlage für die Bewertung eventueller Nebenwirkungen herangezogen und in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung dementsprechend festgestellt, dass die Nebenwirkungen „als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar“ einzustufen sind und deshalb <u>nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens</u> führen (11;55).</p> <p><u>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversiche-</u></p>	<p>eignisse 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.</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 der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>run</u></p> <p>Auf S. 60 der vorliegenden Nutzenbewertung schreibt das IQWiG: „[...] Der pU operationalisiert BSC für die Kostenberechnung mit einer Reihe von Wirkstoffen (z.B. Thalidomid, Lenalidomid, Danazol), die nicht für die Indikation zugelassen sind.“ Hierzu ist Folgendes anzumerken: die genannten Substanzen gehören zur BAT der COMFORT-II-Studie, welche zusammen mit anderen ergänzenden Therapien die Umsetzung der BSC für die betrachtete Studienpopulation darstellt. Wie bereits mehrfach erwähnt, war vor der Zulassung von Ruxolitinib <u>kein</u> Arzneimittel zur Therapie der Myelofibrose zugelassen. Das galt auch für die Arzneimittel, die auf der Basis der damaligen Leitlinienempfehlungen als therapeutischer Standard zur Therapie der Myelofibrose eingesetzt wurden. Dieser therapeutische Standard aus der Zeit vor der Zulassung von Ruxolitinib wird durch die BSC im Vergleichsarm der COMFORT-II-Studie repräsentiert. Daher erfolgte die Berechnung der Therapiekosten unter Berücksichtigung der anteilsbezogenen Arzneimittelkosten der Einzelsubstanzen der BSC. Schließlich sei hier noch angemerkt, dass die Substanz Danazol wegen Fehlens jeglicher Zulassung in der Bundesrepublik Deutschland von der Berechnung der Kosten für die</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GKV ausgenommen wurde.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Novartis schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hat. In Ergänzung zur Erstbewertung durch den G-BA wurden im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung weitere Analysen und insbesondere Langzeitdaten zur Verfügung gestellt, die die Aussagekraft der beiden randomisierten kontrollierten Studien weiter verbessern. Im Speziellen sind dies:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mortalität: Nach 3-jähriger Nachbeobachtungszeit konnte in beiden Studien eine deutliche Senkung des Mortalitätsrisikos unter der Therapie mit Ruxolitinib nachgewiesen werden.• Morbidität: Die Reduktion des Milzvolumens sowie der Krankheitssymptome blieb bei der Mehrzahl der Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren erhalten.• Verträglichkeit: Nach 3-jährigem Follow-up ergaben sich	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen, bleibt jedoch ohne Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine neuen Sicherheitsprobleme, die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ging bei längerer Therapie sogar zurück.</p> <p>Unter Berücksichtigung der genannten Argumente und vor dem Hintergrund der initialen Bewertung durch den G-BA lässt sich der Zusatznutzen von Ruxolitinib aus Sicht von Novartis folgendermaßen charakterisieren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Analog zur Einschätzung des G-BA ist neben COMFORT-I auch die COMFORT-II-Studie im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Als Konsequenz dessen wird der Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auf Grundlage konsistenter Ergebnisse von zwei randomisierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial nachgewiesen. Entsprechend der Methodik des IQWiG liegt damit nicht nur ein Hinweis, sondern sogar ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib vor.• Aus Sicht von Novartis ist das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität quantifizierbar. So zeigte die ITT-Analyse der COMFORT-II-Studie eine signifikante Reduktion	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Mortalitätsrisikos unter Ruxolitinib (HR = 0,48 [0,28-0,85]; p = 0,009). Auch die Ergebnisse von COMFORT-I bestätigen den Überlebensvorteil von Patienten im Ruxolitinib-Arm der Studie (HR = 0,69 [0,46-1,03]; p = 0,067). Aufgrund der mindestens moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens ergibt sich damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Nutzendimension Mortalität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Übereinstimmung mit dem Beschluss des G-BA über die initiale Nutzenbewertung von Ruxolitinib ist die Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Aus Sicht von Novartis ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Nutzendimension Morbidität deshalb nicht auf den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik“ beschränkt, auf Basis dessen auch das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, sondern ergibt sich zusätzlich durch die Reduktion der von den Patienten als stark belastend empfundenen Splenomegalie. • Da eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib durch die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Analysen weitgehend ausgeschlossen 	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

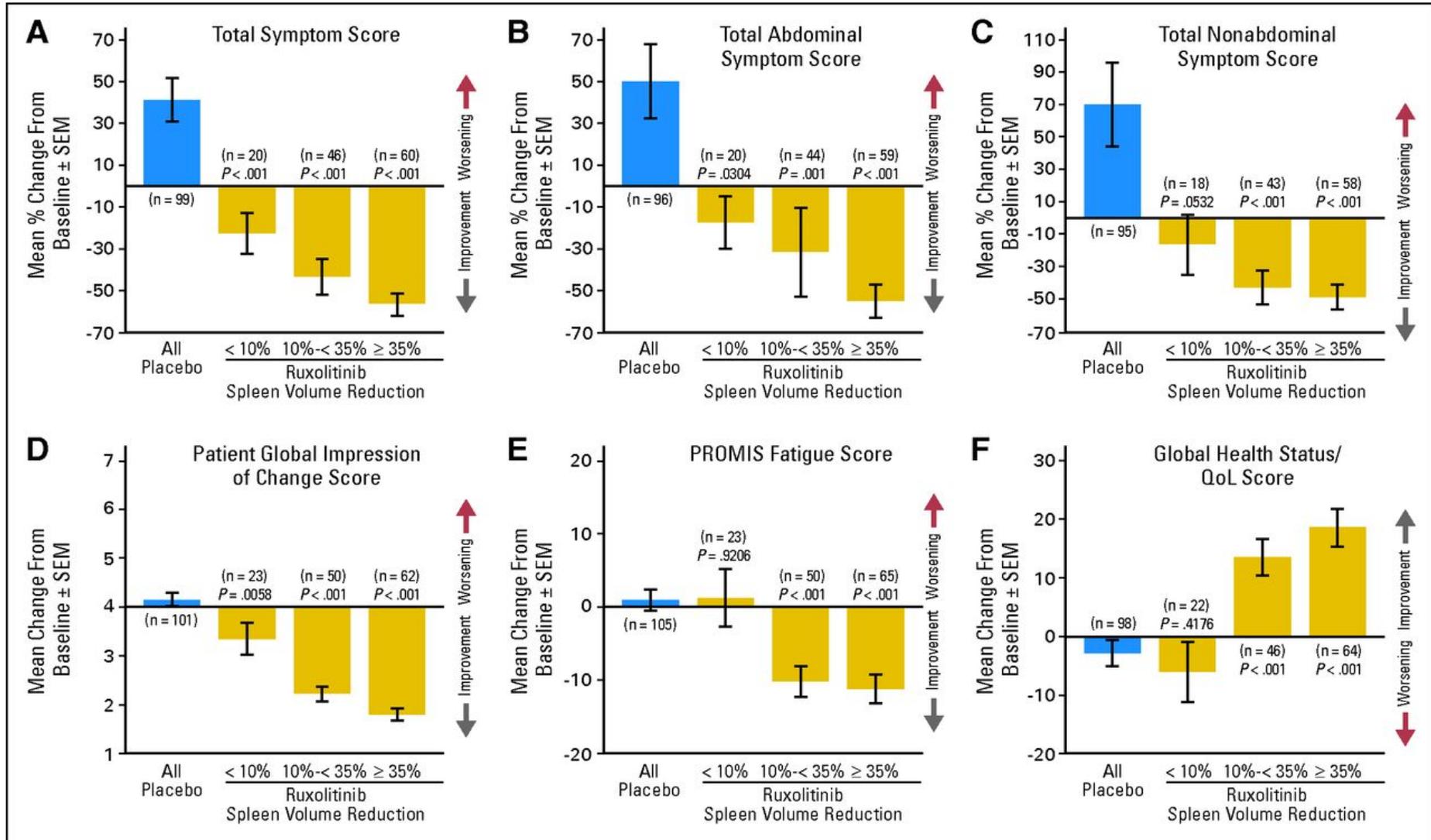
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden kann, sind die im Dossier präsentierten Daten zur Lebensqualität uneingeschränkt für die Nutzenbewertung verwertbar. Insgesamt ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ruxolitinib gegenüber BSC in nahezu allen Bereichen. Der Zusatznutzen von Ruxolitinib ist somit auch in der Kategorie Lebensqualität als beträchtlich einzustufen.</p> <p>Insbesondere unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens alternativer Therapiemöglichkeiten ergibt sich aus Sicht von Novartis in der Zusammenschau aller Endpunkte damit <u>ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib.</u></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen der Reduktion des Milzvolumens und verschiedenen patientenberichteten Endpunkten in der Studie COMFORT-I



Quelle: Mesa RA et al. J Clin Oncol. 2013;31(10):1285-92.

Abbildung 2: Myelofibrose-Patient mit Splenomegalie



Quelle: MD Anderson Cancer Center. Verfügbar unter: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>.

Tabelle 1: Patienten in der Studie COMFORT-I, die die Behandlung in der randomisierten Studienphase bis zu Woche 24 beendet hatten

Nr.	Patientennummer	Behandlungsarm	Beendigung der Behandlung in der randomisierten Studienphase		
			Cross-over oder Studienabbruch	Datum	Begründung*
1	INCB 18424-351-001-007	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	28.05.2010	
2	INCB 18424-351-002-002	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	16.06.2010	
3	INCB 18424-351-012-003	Placebo	Abbruch der Studie	16.03.2010	Krankheitsprogression
4	INCB 18424-351-013-006	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	31.03.2010	
5	INCB 18424-351-013-018	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	07.07.2010	
6	INCB 18424-351-015-008	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	04.08.2010	
7	INCB 18424-351-023-002	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	22.03.2010	
8	INCB 18424-351-025-004	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	11.02.2010	
9	INCB 18424-351-048-002	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	07.05.2010	
10	INCB 18424-351-053-004	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	17.08.2010	
11	INCB 18424-351-058-008	Ruxolitinib	Abbruch der Studie	11.08.2010	Krankheitsprogression
12	INCB 18424-351-058-009	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	12.04.2010	
13	INCB 18424-351-059-001	Placebo	Abbruch der Studie	16.12.2009	Rückzug der Einwilligungserklärung
14	INCB 18424-351-064-005	Placebo	Abbruch der Studie	02.09.2010	Rückzug der Einwilligungserklärung
15	INCB 18424-351-066-003	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	21.06.2010	
16	INCB 18424-351-068-009	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	13.05.2010	
17	INCB 18424-351-075-003	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	26.03.2010	
18	INCB 18424-351-100-008	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	24.09.2010	
19	INCB 18424-351-302-003	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	01.06.2010	
20	INCB 18424-351-303-006	Placebo	Abbruch der Studie	18.03.2010	Rückzug der Einwilligungserklärung
21	INCB 18424-351-313-005	Placebo	Cross-over in den Ruxolitinib-Arm	01.07.2010	

* vor Woche 24 war ein Cross-over in den Ruxolitinib-Arm nur bei Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ und Vorliegen einer definierten Symptomverschlechterung (d.h. Verschlechterung des vorzeitigen Sättigungsgefühls bei gleichzeitigem Gewichtsverlust bzw. Verschlimmerung von Schmerzen, die eine Behandlung mit Opioiden erforderlich machten) möglich

Tabelle 2: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn (COMFORT-I)

Ergebnisse der LOCF-Analyse	COMFORT-I	
	Ruxolitinib (N = 155)	Placebo (N = 154)
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
N	148	147
Mittelwert zu Studienbeginn	52,7 ± 22,82	52,9 ± 22,28
Nach 24 Wochen		
N*	146	143
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	11,1 ± 26,37	-5,2 ± 23,40
Differenz vs. Placebo [95%-KI]†	16,19 [11,25 – 21,12]	
p-Wert‡	< 0,001	
Körperliche Funktion		
N	149	148
Mittelwert zu Studienbeginn	69,7 ± 20,99	67,2 ± 19,89
Nach 24 Wochen		
N*	147	144
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	7,8 ± 18,95	-5,4 ± 18,17
Differenz vs. Placebo [95%-KI]†	13,98 [9,89 – 18,08]	
p-Wert‡	< 0,001	
Rollenfunktion		
N	149	146
Mittelwert zu Studienbeginn	64,5 ± 29,46	63,2 ± 29,88
Nach 24 Wochen		
N*	147	142
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	4,6 ± 30,77	-12,4 ± 31,29
Differenz vs. Placebo [95%-KI]†	17,95 [11,51 – 24,39]	
p-Wert‡	< 0,001	
Emotionale Funktion		
N	149	146
Mittelwert zu Studienbeginn	73,3 ± 23,84	75,5 ± 21,97
Nach 24 Wochen		
N*	147	142
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	7,9 ± 21,42	-1,0 ± 20,69
Differenz vs. Placebo [95%-KI]†	8,04 [3,79 – 12,28]	
p-Wert‡	< 0,001	

Kognitive Funktion		
N	148	146
Mittelwert zu Studienbeginn	80,7 ± 20,17	80,1 ± 20,08
Nach 24 Wochen		
N [*]	146	142
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	1,8 ± 19,19	-2,0 ± 21,33
Differenz vs. Placebo [95%-KI] [†]	4,17 [-0,03 – 8,37]	
p-Wert [‡]	0,052	
Soziale Funktion		
N	147	147
Mittelwert zu Studienbeginn	68,0 ± 26,57	66,1 ± 29,67
Nach 24 Wochen		
N [*]	146	143
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	8,4 ± 26,14	-11,7 ± 29,21
Differenz vs. Placebo [95%-KI] [†]	21,24 [15,51 – 26,97]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
<p>[*] in die Analyse wurden nur Patienten einbezogen, für die sowohl zu Studienbeginn als auch zum Zeitpunkt der Endauswertung nach 24 Wochen ein Ergebnis vorlag (Original-Wert oder durch LOCF-Methode ersetzt)</p> <p>[†] Berechnung der LSM-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate</p> <p>[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse</p> <p>Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; LOCF, Last observation carried forward; LSM, Least square means; SD, Standardabweichung</p>		

Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. Stand: November 2013.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf. 2013 Mar 7.
- (3) Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *AnnuRevMed*. 2009;60:233-45.
- (4) 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. *JClinOncol*. 2011;29(6):761-70.
- (5) Shammo JM. Clinical roundtable monograph. MDS classification and risk stratification. *ClinAdvHematolOncol*. 2009;7(7):S8-12.
- (6) Gabler K, Behrmann I, Haan C. JAK2 mutants (e.g., JAK2V617F) and their importance as drug targets in myeloproliferative neoplasms. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e25025.
- (7) Harrison C, Verstovsek S, McMullin MF, Mesa R. Janus kinase inhibition and its effect upon the therapeutic landscape for myelofibrosis: from palliation to cure? *BrJHaematol*. 2012;157(4):426-37.
- (8) Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *NatRevDrug Discov*. 2011;10(2):127-40.
- (9) DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 145: Ruxolitinib. 2013 Jan 3.
- (10) Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int JGenMed*. 2014;7:89-101.
- (11) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. 2012 Dec 17.
- (12) Hasselbalch HC. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(2):133-45.
- (13) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *AmJHematol*. 2013;88(2):141-50.
- (14) Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *AmJHematol*. 2008;83(6):491-7.
- (15) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *AmJHematol*. 2011;86(12):1017-26.
- (16) Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.

- (17) Cervantes F, Martinez-Trillos A. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(7):873-84.
- (18) Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005;105(3):973-7.
- (19) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 25.08.2014.
- (20) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *NEnglJMed*. 2012;366(9):799-807.
- (21) DGHO Onkopedia Leitlinien. Primäre Myelofibrose (PMF). Stand: März 2010.
- (22) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-128 Ruxolitinib. 2014 Mar 30. Dieses Dokument liegt dem G-BA bereits vor.
- (23) Incyte Corporation. INCB 18424-351: 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-Myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (Primary Analysis). 2011 Apr 27. Dieses Dokument liegt dem G-BA bereits vor.
- (24) Incyte Corporation. INCB 18424-351: 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-Myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (144-weeks follow-up). 2013 Jul 24. Dieses Dokument liegt dem G-BA bereits vor.
- (25) Novartis Pharma GmbH. CINC424A2352: A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (Primary Analysis). 2011 Oct 17. Dieses Dokument liegt dem G-BA bereits vor.
- (26) Novartis Pharma GmbH. CINC424A2352: A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (144-weeks follow-up). 2013 Jun 19. Dieses Dokument liegt dem G-BA bereits vor.
- (27) Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *JClinOncol*. 2011;29(5):573-82.
- (28) Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009;113(22):5394-400.
- (29) 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. *NEnglJMed*. 2012;366(9):787-98.
- (30) Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Effects of five years of Ruxolitinib therapy on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis and comparison with best available therapy. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2013 Dec.

- (31) Mascarenhas J, Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood*. 2013;121(24):4832-7.
- (32) Mesa RA, Kiladjan JJ, Verstovsek S, Al-Ali HK, Gotlib J, Gisslinger H, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica*. 2014;99(2):292-8.
- (33) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 114. Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF. 2012 Jan 12.
- (34) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 200. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 19.
- (35) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa- Positionspapier: Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen. Verfügbar unter: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0C CAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.vfa.de%2Fdownload%2Fpos-off-label-use.pdf&ei=VQX2U4HhOdO-uASGmYBo&usq=AFQjCNHouz_RS6f-PbldT_lkYh4AxG-wQ. 2013 Dec.
- (36) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabazitaxel. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1910/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_TrG.pdf. 2012 Mar 29.
- (37) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 130. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Apr 27.
- (38) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf. 2012 Aug 2.
- (39) Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining best supportive care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(31):5139-40.
- (40) European Medicines Agency. Scientific Advice INCB018424. EMEA/CHMP/SAWP/593338/2008. Procedure No.: EMEA/H/SA/1155/1/2008/SME/III. 2008 Nov 20.
- (41) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464. 2012 Apr 19.
- (42) Incyte Corporation. INCB 18424-351: 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-Myelofibrosis (PET-MF). *Clinical*

- Study Report (Addendum 2). 2011 Oct 31. Dieses Dokument liegt dem G-BA bereits vor.
- (43) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.1. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. 2013 Nov 28.
 - (44) Novartis Pharma GmbH. CINC424A2352: A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF) - 3.5 year update report. Interim Clinical Study Report. 2014 Mar 27. Dieses Dokument wurde dem G-BA bereits am 01.09.2014 auf dem Postweg zugesandt.
 - (45) Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. HematologyAmSocHematolEducProgram. 2011;2011:222-30.
 - (46) Mitra D, Kaye JA, Piecoro LT, Brown J, Reith K, Mughal TI, et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. Cancer Med. 2013;2(6):889-98.
 - (47) Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JClinOncol. 2013;31(10):1285-92.
 - (48) Mesa RA, Cortes JE, Cervantes F, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, et al. Symptom Burden and Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis (MF) treated with Fedratinib (SAR302503) in a Phase III Study (JAKARTA). Blood. 2013;122:4061.
 - (49) Prof. Dr. Martin Grieshammer. Stellungnahme zu Ruxolitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2482/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_ZD.pdf. 2013 Mar 7.
 - (50) Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. Blood Cancer J. 2011;1(10):e37.
 - (51) Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, 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(6):1202-9.
 - (52) MD Anderson Cancer Center. New Drugs Control Symptoms of Myeloproliferative Disorders and Improve Quality of Life for Patients. Verfügbar unter: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>. Heruntergeladen am 26.08.2014.
 - (53) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. JClinOncol. 1998;16(1):139-44.
 - (54) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.
 - (55) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf.

ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf. 2013
Mar 7.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	5. September 2014
Stellungnahme zu	Ruxolitinib, Nr. 234, A14-17, Version 1.0, 12.08.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene, myeloproliferative Erkrankung, welche primär (primäre Myelofibrose, PMF) oder sekundär im Verlauf einer essenziellen Thrombozythämie (ET) (post-ET-MF, PET-MF) oder Polyzythämia vera (PV) (post-PV-MF, PPV-MF) auftreten kann. Die genaue Inzidenz ist unklar und wird in westlichen Ländern zwischen 0,4 und 1,4 pro 100.000 angegeben; das 10-Jahres-Risiko eine MF zu entwickeln ist < 4 % bei ET und 10 % bei PV (1). Die einzige potenziell kurative Therapie ist die allogene Blutstammzelltransplantation. MF-Patienten werden anhand eines diagnostischen Scores (basierend auf Alter, Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen, Hämoglobin-Wert, Leukozytenanzahl und peripherem Blastenanteil) in eine von vier Risikogruppen eingeteilt (niedrig, intermediär-1, intermediär-2 und hoch) (2).</p> <p>Etwa 60 % der Patienten haben eine Mutation V617F der Janus-Kinase 2 (JAK) (3). Daneben sind weitere aktivierende Mutationen des JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)-Signalweg bei MF-Patienten, aber auch bei Patienten mit anderen hämatologischen Neoplasien identifiziert worden (4–6). Die Dysregulation dieser Signalwege scheint pathogenetisch eine Rolle für die Entstehung der MF zu haben (5;7). Eine mögliche Komplikation der MF ist die leukämische Transformation (5-Jahres-Risiko bei PMF ca. 9 %, 10-Jahres-Risiko bei PET-MF 0,7 % und bei PPV-MF 2,5 %) (5).</p> <p>Ruxolitinib ist ein oraler selektiver Inhibitor von JAK1/2. Über die Inhibition des JAK/STAT-Signalweges wird die Signaltransduktion mehrerer Zytokinrezeptoren der Zytokin-Rezeptor-Superfamilie I/II inhibiert (6). Hierüber entfaltet Ruxolitinib verschiedene Wirkungen, vor allem antiinflammatorischer Natur, die die Symptome der MF beeinflussen können</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(6;8). Ruxolitinib ist somit ein palliativ wirksames Medikament, welches in erster Linie Symptome (konstitutionelle Symptome, Milzgröße) der MF beeinflusst. Ruxolitinib beeinflusst nicht histopathologische Veränderungen der MF und supprimiert nicht für eine eventuelle leukämische Transformation verantwortlichen Klone (5;8).</p> <p>Ruxolitinib ist in Deutschland seit 2012 zugelassen für die Behandlung von Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen bei Erwachsenen mit primärer oder sekundärer MF (9). Es gibt in dieser speziellen Indikation in Deutschland keine weiteren zugelassenen Wirkstoffe. Es stehen jedoch verschiedene, ebenfalls palliativ wirksame Wirkstoffe (z. B. Hydroxycarbamid, Anagrelid, Interferon alfa, hämatopoetische Wachstumsfaktoren) und andere Therapieoptionen (z. B. Splenektomie, Bestrahlung der Milz) zur Verfügung (4). Wegen der Seltenheit der MF handelt es sich bei Ruxolitinib um ein Orphan Drug.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>„Best supportive care“ (BSC) wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.</p> <p>Die AkdÄ folgt dieser Festlegung nicht, da hierdurch eine Behandlung mit zytoreduktiven Wirkstoffen ausgeschlossen ist. Bei der palliativen Behandlung der MF zielen diese jedoch auf eine Symptomkontrolle ab und sollten deshalb als ZVT berücksichtigt werden, zumal auch die Behandlung mit Ruxolitinib lediglich eine palliative Zielsetzung verfolgt. Somit hätte aus Sicht der AkdÄ „best available treatment“ (BAT) die eigentliche ZVT darstellen müssen.</p>	<p>Die als Best-Available-Therapy (BAT) zur Auswahl stehenden Arzneimittel sind in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen (u.A. Thalidomid, Lenalidomid, Hydroxycarbamid).</p> <p>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.</p>
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 9, 39–41	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Basierend auf der Festlegung des G-BA bezüglich der ZVT wurde nur eine der beiden relevanten Zulassungsstudien eingeschlossen: COMFORT-I, eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>Die AkdÄ vertritt jedoch den Standpunkt, dass aus klinischer Sicht BAT als ZVT hätte gewählt und deshalb auch COMFORT-II, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, BAT-kontrollierte Phase-III-Studie hätte berücksichtigt werden müssen. Weiterhin sollten in dieser seltenen Indikation auch unkontrollierte</p>	<p>In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie COMFORT-II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von fachinformationskonform² verwendetem Ruxolitinib (146 Patienten) gegenüber einer bestverfügbaren 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).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Studien der frühen klinischen Forschung (Phase-I/II) berücksichtigt werden, da sie wichtige Erkenntnisse zu der hier vorliegenden Fragestellung liefern können, vor allem zur Sicherheit und zu den Gründen für vorzeitige Therapieabbrüche (10;11).</p> <p>Insgesamt kann der Begründung des IQWiG nicht gefolgt werden.</p>	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.
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10–12, 14, 15</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 54</p> <p>IQWiG Dossier-</p>	<p><u>Kritikpunkte an dem Studiendesign der COMFORT-I-Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten mit PET-MF und PPV-MF ist weit über der zu erwartenden Inzidenz (Tabelle 6, IQWiG Dossierbewertung, Seite 14). Dies beeinträchtigt die Repräsentativität der Studie. • Das Einschlusskriterium „[Patienten,] die nach Meinung des behandelnden Arztes resistent, refraktär oder intolerant gegenüber anderen, verfügbaren Therapieoptionen waren“ ist subjektiv und nicht reproduzierbar. Tatsächlich haben nur 56,5 % der Patienten im Placebo-Arm und 67,1 % im Ruxolitinib-Arm eine Behandlung mit Hydroxycarbamid zuvor erhalten. Es bleibt außerdem die Frage nach der Eignung für eine allogene Blutstammzelltransplantation, da diese als Therapieoption nicht erwähnt wurde. • Die Patienten im Placebo-Arm waren älter und der Anteil an Patienten in der Hochrisiko-Gruppe war im Placebo- 	Die Einwände werden zur Kenntnis genommen, bleiben aber ohne Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
bewertung, S. 12	<p>Arm höher als im Ruxolitinib + BSC-Arm (64,3 % vs. 58,1 %). Außerdem waren anteilig mehr Männer und mehr Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ≥ 2 im Placebo-Arm (18,8 % vs. 10,9 % im Ruxolitinib-Arm). Diese Daten sprechen für einen höheren Anteil an Patienten mit günstigeren Merkmalen im Ruxolitinib-Arm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem medianen Überleben von zwei Jahren für Patienten mit hohem und vier Jahren mit Intermediär-2-Risiko (12) ist die Studiendauer zu kurz, um klinisch relevante Aussagen über die Wirksamkeit von Ruxolitinib auf den Gesamtverlauf der Erkrankung zu machen. • Für die krankheitsspezifische Erfassung der „Patient Reported Outcomes“ (PROs) wurde ein neues Instrument, das „Myelofibrosis Symptom Assessment Form v2.0“ (MFSAF v2.0) verwendet. Dieses wurde jedoch nicht vorher validiert. Erst im Laufe der COMFORT-I-Studie und unter Verwendung der aus der COMFORT-I-Studie gewonnenen Daten (bei laufender Studie) wurden erste Analysen zur „fit for purpose“-Feststellung durchgeführt (13). Es ist unklar, in welchem Umfang diese Daten verwendet werden können. Die Ergebnisse hinsichtlich PROs wurden zudem nicht publiziert, und sie sind weder zugänglich noch Bestandteil des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) für stellungnahmeberechtigte Institutionen. Dies 	<p>Die Validität des Messinstruments MFSAF v2.0 wurde in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen hinreichend dargelegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
Dossier Modul 4A, S. 191	<p>ist unverständlich, da diese Daten bereits seit Anfang 2011 vorliegen sollen („Incyte Corporation. Evidenzdossier "Myelofibrosis Symptom Assessment Form" (MFSAF v2.0), Evidence Dossier Ruxolitinib (INCB018424), Patient Reported Outcome Measurement Strategy. 2011 Mar 17.“).</p> <p>Bereits im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) wurde der unklare Validierungsprozess kritisiert ((1), S. 52). Ferner umfasst der MFSAF v2.0 sieben Items, von welchen nur sechs in die Berechnung des „Total Symptom Score“ (TSS) eingehen. Das Item „Inaktivität“ geht in die Berechnung nicht ein, obwohl es sich bei der Fatigue, welche zu Inaktivität führt, um eines der wichtigsten Symptome der MF handelt. Angeblich geschah dies, weil Inaktivität bereits ein sekundärer Endpunkt der COMFORT-I-Studie war (13). Auch dies ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht korrekt und führt zu einer verminderten Aussagekraft des TSS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der verwendete generische Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist nicht spezifisch für MF validiert. Auch ist eine Korrelation von MFSAF v2.0 mit EORTC QLQ-C30 nicht relevant. Ersterer ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung von PROs und letzterer ein generischer Fragebogen zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (ein Teilaspekt der PROs), welcher wichtige 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Symptome der MF, wie z. B. Pruritus, nicht erfassen kann (und soll), was auch bereits von dem britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kritisiert wurde (14).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Vorgaben für Cross-over in der COMFORT-I-Studie sind willkürlich und führten zu einem frühen hohen Cross-over in den Ruxolitinib-Arm. Entscheidende Aspekte der Studie, wie der Einfluss von Ruxolitinib auf das Gesamtüberleben sind somit nicht interpretierbar. Es bleibt unverständlich, aus welchen Gründen dieses Vorgehen gewählt worden ist. 	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 16, 45, 47	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte, Ergebnisse und Statistik</u></p> <p>Es wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt, dass der primäre Endpunkt der Studie, die Reduktion der Milzgröße, kein patientenrelevanter Endpunkt/validierter Surrogatparameter ist. Dieser wurde deshalb nicht berücksichtigt.</p> <p>Ebenso wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt, dass die leukämische Transformation einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt und dieser bei der Bewertung berücksichtigt werden muss. Aus welchen Gründen der pU diesen Endpunkt nicht berücksichtigte, bleibt unklar. Da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Behandlungsgruppen herrschte, ist hier kein Zusatznutzen zu sehen.</p>	Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, ist patientenrelevant.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 AkdÄ stimmt mit Ausnahme des Ausschlusses der Gesamtrate der Nebenwirkungen (s. u.) den übrigen vom IQWiG ein- und ausgeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt und die Studie verfügt hierzu nicht über ausreichende statistische Power. Dies wurde bereits durch das britische NICE und das australische Pharmaceutical Benefits Advisory Committee kritisiert (14;15). Die Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben wird durch die hohe Cross-over-Rate zusätzlich erschwert. Ferner konnte die 3-Jahres-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen zeigen, so dass hier kein Zusatznutzen besteht.</p> <p>PROs als patientenrelevanter Endpunkt wurden mittels mehrerer Instrumente erhoben. Die Linderung der Krankheitssymptomatik wurde mit dem nicht <i>a priori</i> validierten Fragebogen MFSAF v2.0, (s. o.) untersucht. Trotz der Unsicherheit, mit der die vorgelegten Daten zum Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik“ behaftet sind, kann die AkdÄ der Bewertung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens (beträchtlicher Zusatznutzen) bezogen auf diesen Endpunkt zustimmen.</p> <p>Die in der Studie mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können – wie vom IQWiG ausgeführt – nicht berücksichtigt werden,</p>	<p>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.</p> <p>Der G-BA sieht in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse einen Vorteil beim Gesamtüberleben. Dennoch ergibt sich hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der nicht konsistenten Signifikanz zu unterschiedlichen Auswertzeitpunkten eine erhebliche Unsicherheit. Die <i>a priori</i> festgelegten und daher aussagekräftigeren Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>da sie bei einer Differenz der Anteile der Patienten mit fehlenden Werten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe von etwa 20 % nicht aussagekräftig sind.</p> <p>Den Ausführungen des IQWiG zur Sicherheit und zum Schadenspotenzial folgt die AkdÄ nicht. Natürlich muss jedes unerwünschte Ereignis im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienteilnahme berücksichtigt werden und dies auch auf gleiche Weise für das Verum wie für das Placebo. Eine Unterteilung in „treatment-emergent“ und „drug-related“ unerwünschte Ereignisse (adverse events) ist zweitrangig und wurde hier offensichtlich nicht durchgeführt. Das IQWiG hat die Gesamtrate der Nebenwirkungen nicht berücksichtigt, weil „in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet werden, die nicht patientenrelevant sind“. Es ist unklar, was damit gemeint ist. Insgesamt ist es für die Bewertung der Nebenwirkungen nicht hilfreich, dass die verfügbaren unkontrollierten Studien mit Ruxolitinib (s. o.) (10;11), wie auch die COMFORT-II-Studie nicht berücksichtigt wurden. In einer Studie lag die Therapieabbruchrate für Ruxolitinib-behandelte Patienten nach einem Jahr bereits bei 51 %, auch wegen des Ausmaßes der Nebenwirkungen (11). Unklar ist auch, wieso das IQWiG Ereignisse, die sowohl Symptom der hämatologischen Neoplasie als auch Nebenwirkung sein können, nicht entsprechend wertet. Aus klinischer Sicht spricht einiges dafür, dass diese Ereignisse sowohl in der Beurteilung des Nutzens als auch des Schadens zu berücksichtigen sind, da nicht immer differen-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
Dossier	<p>ziert werden kann, ob es sich um eine Nebenwirkung handelt oder um ein Symptom der Erkrankung. Die Zusammenstellung in Modul 4A des pU ist in der Tat ungeeignet für die Bewertung, da teilweise nach Relevanz gewichtet und für Patientenjahre adjustiert wurde. Es wurden daher die im EPAR publizierten Daten verwendet.</p> <p>Folgend ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse zur Sicherheit – außer den hämatologischen Nebenwirkungen (vor allem Anämie und Thrombozytopenie) – unter anderem auch ein Risiko für Infektionen (z. B. Herpes Zoster und Tuberkulose) und Blutungen. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht ferner eine potenzielle Interaktion mit hämatologischen Wachstumsfaktoren. Es ist gezeigt worden, dass die Rezeptoren von Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Erythropoietin und Thrombopoietin alle ihre Signaltransduktion über das JAK/STAT-System bewerkstelligen, einschließlich JAK1 und 2 (1), diese wären dann eventuell unwirksam. Daten hierzu gibt es nicht, zumal die Anwendung hämatologischer Wachstumsfaktoren in der COMFORT-I-Studie explizit ausgeschlossen war. Dies könnte bei höhergradigen hämatologischen Nebenwirkungen wie Neutropenie problematisch sein. Auch ist es im klinischen Alltag nicht immer möglich, die Wirkung hämatologischer Wachstumsfaktoren ohne weiteres durch Transfusionen zu ersetzen. Dies ist von besonderer Relevanz, da es sich in diesem Patientenkollektiv um Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
Modul 4A, S. 146	<p>hohem Transfusionsbedarf (vor allem Erythrozyten-Konzentrate) bereits in früheren Erkrankungsstadien handelt. Folgen hiervon, wie z. B. Eisenüberladung, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Kommentar des pU zu den Langzeitdaten zur Sicherheit lautet „Wie die neuesten Auswertungen der 3-Jahres-Analysen zeigen, ergaben sich auch nach längerem Follow-up keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme“. Auf die Problematik des Ruxolitinib-Entzugssyndroms, das bei bis zu 11 % der Patienten nach Absetzen von Ruxolitinib auftreten kann (16) und eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt, wird nicht eingegangen ((4;17); (1), S. 67). Ferner ist unklar, weshalb keine detaillierten Langzeitdaten zur Sicherheit vom pU zur Verfügung gestellt werden, zumal genau dieser Aspekt bereits im EPAR kritisiert wurde: „In the combined pivotal studies, 75 % of the patients in the ruxolitinib arms were still receiving the randomised treatment at data cut-off, indicating that a significantly longer duration of exposure can be expected than that for which safety data is currently available. This is considered an important lack of long-term safety data, which is particularly important since this is a first-in-class substance, which involves central parts of the immune and haematopoietic systems in ways not yet fully elucidated.“ ((1), S. 70).</p> <p>Insgesamt kann bezüglich der Sicherheit aus den vorliegenden, lückenhaften Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 7, 63	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aufgrund der vorgelegten Daten der eingeschlossenen Studie COMFORT-I und in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Endpunkten ist das Ausmaß des Zusatznutzens aus Sicht der AkdÄ nicht quantifizierbar. Die AkdÄ folgt damit im Ausmaß des Zusatznutzens nicht der Bewertung des IQWiG.</p> <p>Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird dem IQWiG nicht zugestimmt, es besteht ein Anhaltspunkt.</p>	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.
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Behandlung der PMF, PET-MF und PPV-MF. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Jakavi® - Ruxolitinib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002464 Doc.Ref.: EMA/465846/2012. London, 19. April 2012.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al.: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895-2901.
3. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ et al.: Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122: 4047-4053.
4. Tefferi A: How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011; 117: 3494-3504.
5. Tefferi A: JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 2012; 119: 2721-2730.
6. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 161-170.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 799-807.
8. Tefferi A: Challenges facing JAK inhibitor therapy for myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2012; 366: 844-846.
9. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Jakavi® Tabletten". Stand: November 2013.
10. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al.: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117-1127.
11. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A: Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1455-1457.
12. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787-798.
13. Falcone RC, Levy RS: Approval of Jakafi (ruxolitinib) Based on a Home-Grown, Patient-Reported Outcome Instrument: A Case Study: <http://www.connect.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=7035>. RAPS - Regulatory Affairs Professionals Society. 28. Juni 2012.
14. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. NICE technology appraisal guidance 289. Stand: Juni 2013.
15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Australian government department of health: Public Summary Document: Ruxolitinib, tablets, 5 mg, 15 mg and 20 mg, Jakavi®. Stand: Juli 2013.

16. Tefferi A, Pardanani A: Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1188-1191.
17. Dai T, Friedman EW, Barta SK: Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: e430-e432.

5.3 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 02. September 2014 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Ruxolitinib/Jakavi®</i> >> Vorgangsnummer 2014-05-15-D-108
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

1. Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ist die Vergleichstherapie mit Best Supportive Care angemessen?</p> <p>Der GBA hat best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Der GBA stellt in den Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-B-128–Ruxolitinib [6] auf der Seite 40 fest, dass u.a. für die älteren Patienten (> 60 Jahre) mit einem erhöhten Risiko eine Therapie der Primären Myelofibrose Hydroxyurea angezeigt ist. Mit diesem Hintergrund erscheint es umso verwunderlicher, dass als Vergleichstherapie BSC und nicht eine medikamentöse Therapie mit z.B. Hydroxyurea herangezogen wird.</p>	<p>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).</p> <p>Die als Best-Available-Therapy (BAT) zur Auswahl stehenden Arzneimittel sind in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen (u.A. Thalidomid, Lenalidomid, Hydroxycarbamid).</p>
<p>Ruxolitinib ist erneut in der Nutzenbewertung und ist voll dossierpflichtig nach §35a SGB V. Damit verbunden sind –trotz des Orphan Drug Status- Therapievergleiche zulässig. Für die Nutzenbewertung wurde die vergleichende Studien COMFORT I herangezogen, die im New England Journal of Medicine [1] in 2012 veröffentlicht wurde. Des Weiteren wertet der PU die vergleichende Phase II Studie COMFORT II aus, die ebenfalls im New England Journal of Medicine [2] in 2012 publiziert wurde.</p> <p>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</p>	<p>Die im Rahmen der Best-Available-Therapy (BAT) in der COMFORT-II-Studie angewendeten medikamentösen Therapien können zwar einer palliativen Behandlung von Symptomen der 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.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ist daher in der Studie COMFORT-II nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann</p>

1. Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>Sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten ausreichend unter diesen Gesichtspunkten bewertet worden?</p>	<p>für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib mit BSC gegenüber BSC allein nicht herangezogen werden.</p>

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 Wertzman, 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

[6] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a

SGB V Vorgang: 2013-B-128–Ruxolitinib

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	5. September 2014
Stellungnahme zu	Ruxolitinib (neue Nutzenbewertung)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erste frühe Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Patienten mit symptomatischer Primärer Myelofibrose (PMF) oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie (ET) bzw. nach Polycythaemia Vera (PV) war im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der G-BA hatte damals einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Der Umsatz des Medikamentes hat inzwischen die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Das IQWiG hat in seinem Bericht Berechnungen zu einigen Daten für eine der beiden Zulassungsstudien (COMFORT-I) durchgeführt und sieht den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mit COMFORT-I und –II liegen zwei randomisierte Studien mit gleichgerichteten Ergebnissen vor. In COMFORT-I wurde Ruxolitinib gegen Placebo, in COMFORT-II gegen die bestverfügbare Therapie getestet. Beide Kontrollarme sind aus medizinischer Sicht für den Vergleich geeignet. Das Design der COMFORT-II-Studie kommt der Behandlungssituation in Deutschland sehr nahe.• Die Daten zur Effektivität von Ruxolitinib haben sich seit der ersten Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Ruxolitinib ist ein effektives Medikament zur Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und anderer Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie bzw. nach Polycythaemia Vera.• Die signifikante Verbesserung der Überlebensrate hat sich bei längerer Nachbeobachtungszeit bestätigt.• Ruxolitinib ist gut verträglich. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht häufig. Die	<p>siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen sind im Wesentlichen hämatologisch und eine erhöhte Infektionsrate. Sie sind durch geeignete Maßnahmen überwacht- und behandelbar. Unerwartete Langzeitnebenwirkungen haben sich bisher nicht gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Verfahren des G-BA zu Medikamenten der Hämatologie und/oder Onkologie war die bisherige Festlegung eines geringen Zusatznutzens für Ruxolitinib ungünstig und wurde dem Nutzen des Medikamentes nicht gerecht. Die gleichgerichteten Ergebnisse in zwei randomisierten Studien sind ein Beleg für die Wirksamkeit. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Primäre Myelofibrose (PMF) ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Sie gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [1]. Die PMF entsteht aus einer klonalen Hämatopoese mit gestörter Blutbildung und progredienter Knochenmarksfibrose. Das klinische Bild ist vielfältig. Charakteristisch sind initiale Thrombo- und Leukozytose, Anämie und Splenomegalie sowie zum Teil erheblich konstitutionelle Symptome. Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2008 festgelegt, sind aktuell aufgrund neuer molekularbiologischer Erkenntnisse Gegenstand der Diskussion.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Primäre Myelofibrose (PMF) ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle. In den letzten Jahren wurden mehrere charakteristische genetische Aberrationen identifiziert. Sie sind z. T. überlappend auch bei einer oder mehreren der anderen, chronischen myeloproliferativen Erkrankungen nachweisbar [2]. Weitere genetische und epigenetische Aberrationen sowie Interaktionen mit Knochenmarkstroma und Immunsystem beeinflussen das Krankheitsbild. Die Prognose wird vom Alter der Patienten, klinischen Symptomen, hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einzigste, potenziell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie wird bei geeigneten Patienten mit ungünstiger Prognose der PMF empfohlen. Für die symptomorientierte Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. Die Behandlung mit Ruxolitinib gehört mittlerweile zum Standard bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung, siehe Abbildung 1 [1].</p> <p>Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV- Myelofibrose [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[Primäre Myelofibrose, Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose] --> B[IPSS oder im Verlauf dynamischen IPSS Score (DIPPS) berechnen] B --> C[Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko 1] B --> D[Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko] C --> E[Splenomegalie oder Krankheitsbedingte Symptome] D --> F[Allo SZT prüfen] F --> G[Allo SZT nicht möglich] F --> H[Allo SZT möglich] G --> E E -- nein --> I[Watch & Wait oder Problem-orientierte Therapie! oder Studie] E -- ja --> J[Ruxolitinib oder Studie] H --> K[Allo SZT, evtl. Vorphase mit Ruxolitinib oder anderen JAK-Inhibitoren, z.B. in Studie] </pre> <p> → kurativ → palliativ </p> <p>Die Wirksamkeit von Ruxolitinib bei PMF-Patienten wurde in zwei Phase III-Studien, COMFORT-</p>	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
I und COMFORT-II, getestet [3, 4, 5, 6]. Daten nachfolgender Studien (JUMP, HARMONY u.a.) sind noch nicht publiziert.																																
<p>Tabelle 1: Randomisierte Studien zu Ruxolitinib bei Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV- Myelofibrose mit intermediärem oder hohem Risiko</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risiko- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Methode</th> <th>N¹</th> <th>Reduktion der Milzgröße²</th> <th>Symptome⁴</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COMFORT-I [3, 4]</td> <td>Erst- und Zweitlinie</td> <td>Placebo</td> <td>Ruxo- litinib</td> <td>309</td> <td>0,7 vs 34,9^{8,11} p < 0,001</td> <td>5,3 vs 45,9¹² p < 0,001</td> <td>72 vs 82¹³ 0,58¹⁰ p = 0,003</td> </tr> <tr> <td>COMFORT-II [5, 6]</td> <td>Erstlinie</td> <td>best- verfügbare Therapie⁷</td> <td>Ruxo- litinib</td> <td>244</td> <td>0 vs 31,7¹⁴ p < 0,001</td> <td>38,8 vs 80,9¹⁵</td> <td>61 vs 81¹⁶ 0,48 p = 0,009</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patienten; ² Rate der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße ≥ 35%, ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Rate der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik; 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 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 nach 96 Wochen; ¹² Verbesserung um ≥50% im Total Symptom Score (TSS) 24 Wochen; ¹³ nach 2 Jahren; ¹⁴ nach 48 Wochen; ¹⁵ Verbesserung im FACT-Lym Score bei initial symptomatischen Patienten nach 48 Wochen; ¹⁶ Überlebensrate nach 144 Wochen;</p>								Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)	COMFORT-I [3, 4]	Erst- und Zweitlinie	Placebo	Ruxo- litinib	309	0,7 vs 34,9 ^{8,11} p < 0,001	5,3 vs 45,9 ¹² p < 0,001	72 vs 82 ¹³ 0,58 ¹⁰ p = 0,003	COMFORT-II [5, 6]	Erstlinie	best- verfügbare Therapie ⁷	Ruxo- litinib	244	0 vs 31,7 ¹⁴ p < 0,001	38,8 vs 80,9 ¹⁵	61 vs 81 ¹⁶ 0,48 p = 0,009	
Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)																									
COMFORT-I [3, 4]	Erst- und Zweitlinie	Placebo	Ruxo- litinib	309	0,7 vs 34,9 ^{8,11} p < 0,001	5,3 vs 45,9 ¹² p < 0,001	72 vs 82 ¹³ 0,58 ¹⁰ p = 0,003																									
COMFORT-II [5, 6]	Erstlinie	best- verfügbare Therapie ⁷	Ruxo- litinib	244	0 vs 31,7 ¹⁴ p < 0,001	38,8 vs 80,9 ¹⁵	61 vs 81 ¹⁶ 0,48 p = 0,009																									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die beiden Studien unterschieden sich im Kontrollarm und in der Wahl des Instrumentes zur Erhebung der Lebensqualität. Während in COMFORT-I Placebo als Kontrolle diente, war in COMFORT-II die bestmögliche, verfügbare Therapie zugelassen. In COMFORT-I wurde der EORTC QLQ30 Fragebogen, in COMFORT-II der FACT-Lym Score verwandt. In beiden Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion des Milzvolumens und zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik. Außerdem war in weiteren Analysen eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten nachweisbar.</p> <p>Die Wirksamkeit von Ruxolitinib ist nicht auf Patienten mit ^{V617F}JAK2-Mutation begrenzt, sondern in allen molekulargenetisch definierten Subgruppen wirksam [7]. Bei längerer Behandlungszeit gibt es inzwischen Hinweise auf einen Rückgang der Myelofibrose unter Ruxolitinib [8].</p> <p>Eine aktuell vorgestellte, randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera, einer pathogenetisch eng verwandten Erkrankung, verglich die Wirksamkeit von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea. Dabei zeigte sich nach 32 Wochen eine signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib hinsichtlich des kombinierten Endpunktes von Kontrolle des Hämatokrit und Reduktion des Milzvolumens [9].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist korrekt für Patienten mit Intermediate-II- und Hochrisiko-Myelofibrose und entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Zulassung von Ruxolitinib. Leider wurde bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie versäumt, die Erfahrungen aus der Erstbewertung von Ruxolitinib in die aktuelle Festlegung mit einzubeziehen. In der ersten Bewertung war deutlich geworden, dass durch symptomorientierte Medikamente wie Hydroxyurea (Reduktion von Leukozytose und Thrombozytose), Anagrelid (Behandlung der Thrombozytose) oder von Glukokortikoiden (bei unerträglichem Juckreiz oder Nachtschweiß) der Krankheitsverlauf der Myelofibrose nicht wesentlich beeinflusst wird. Die bestverfügbare Therapie bei der Myelofibrose war bisher eine symptomorientierte, supportive Therapie. Ohne diese Vorgabe und ohne zusätzliche fachwissenschaftliche Erläuterungen hat das IQWiG die COMFORT-II-Studie mit dem Vergleichsarm der bestverfügbaren Therapie nicht in seine Berechnungen aufgenommen.</p>	<p>In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie COMFORT-II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von fachinformationskonform² 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).</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der COMFORT-I- und II-Studien, siehe Kapitel 3. Die COMFORT-II-Studie ist besonders wertvoll durch den patientenorientierten Kontrollarm der bestverfügbaren Therapie. Diese Situation kommt der Versorgungssituation in Deutschland sehr nahe. Das IQWiG hat seine Berechnungen auf die COMFORT-I-Studie begrenzt. An der Erstellung des IQWiG Berichtes war kein Fachexperte beteiligt.</p>	<p>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.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit PMF, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. In beiden Studien war die Überlebensrate nach 2-3 Jahren höher als im Kontrollarm. Dieser Überlebensvorteil ist statistisch signifikant, obwohl in beiden Studien ein hoher Anteil der Patienten im Kontrollarm später Ruxolitinib erhielt (Crossover). Der Anteil der Crossover-Patienten lag in COMFORT-I bei 72,1% [4] und in COMFORT-II bei 61,6% [6]. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten trotz Crossover deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung mit Ruxolitinib zu einer Verlängerung der Überlebenszeit beiträgt. Die mediane Überlebensdauer war in beiden Studien zum Zeitpunkt der zuletzt publizierten Daten nicht erreicht. Inzwischen wurden auch Pati-</p>	<p>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 Auswertzeitpunkten eine erhebliche Unsicherheit. Die a priori festgelegten und daher aussagekräftigeren Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>enten beschrieben, die aufgrund ihres schlechten Krankheitszustandes nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet wurde. Die Vorbehandlung mit Ruxolitinib besserte den Allgemeinzustand soweit, dass die Transplantation erfolgreich durchgeführt und damit die Chance auf eine Heilung eröffnet werden konnte.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Symptomatik</p> <p>In der COMFORT-I-Studie wurden Myelofibrose (MF) - bedingte Symptome mittels des MFSAF-Fragebogens erhoben. Er erfasst MF-charakteristische Symptome wie linksseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Myalgie oder Knochenschmerzen und fasst sie in einem Summscore (Total Symptom Score (TSS) zusammen. In COMFORT-I war TSS in der Ruxolitinib- im Vergleich zur Placebo-Gruppe hoch signifikant verbessert.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Milzgröße</p> <p>Die Reduktion des Milzvolumens war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion der Milzgröße um $\geq 35\%$ (entsprechend einer 50%igen Reduktion der Milzlänge) festgelegt worden. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PMF ist, und belastende Beschwerden ver-</p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, ist patientenrelevant.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ursachen kann. In COMFORT-I- und II kam es zu einer vergleichbaren Rate signifikanter Reduktionen der Milzgröße. In der COMFORT-II-Studie lag die Remissionsrate im Vergleichsarm mit der bestverfügbaren Therapie bei 0%. Dieses Ergebnis bestätigt auch retrospektiv, dass die in diesem Arm eingesetzten Medikamente keine Verzerrung des Studiendesigns bedeuten.</p>	
	<p>4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</p> <p>In COMFORT-I wurde der EORTC QLQ30 Fragebogen, in COMFORT-II der FACT-Lym Score verwandt. Diese Fragebögen sind validiert und geeignet, Lebensqualität bei diesen Patienten zu erfassen. Die Rate auswertbarer Fragebögen lag in COMFORT-I zwischen 55 und 96% bis Woche 24, bei 40% in Woche 48. In COMFORT-II lagen diese Raten bei 69-97% bis Woche 24, bei 48% in Woche 48. In beiden Studien kam es unter Ruxolitinib durchgehend zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität in den unterschiedlichen Kategorien. Das entspricht auch der Erfahrung der Ärzte in Deutschland, die diese Patienten in den letzten Jahren behandelt haben. Diese chronisch kranken Patienten profitieren subjektiv oft innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen von der Ruxolitinibbehandlung. In den jeweiligen Kontrollarmen mit Placebo bzw. bestverfügbarer Therapie kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, z. T. im Beobachtungsverlauf zu einer Verschlechterung.</p> <p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Placebo-kontrollierten COMFORT-I Studie auftraten, waren nach den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier: Anämie (15,5, vs 4,6% im Kontrollarm), Thrombozytopenie (8,4 vs 2,0% im Kontrollarm). Weitere, häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Neutropenie und vFatigue. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen im Grad 3/4 in COMFORT-II waren ebenfalls Anämie (11,0 vs 4,1%) und Thrombozytopenie (7,5 vs 4,1). 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. Eine weitere Nebenwirkung sind Infektionen, diese verlaufen meist nicht-schwerwiegend. Bei Absetzen von Ruxolitinib kann es in seltenen Fällen zu einem „Withdrawal Syndrome“ mit schweren MF-typischen Krankheitssymptomen kommen.</p>	<p>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.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ruxolitinib ist ein hoch wirksames Medikament bei Patienten mit Primärer Myelofibrose. Es führte in den Zulassungsstudien zu einer Verlängerung der Überlebensraten, Reduktion der Morbidität und zur Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Auch im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Verfahren des G-BA zu Medikamenten der Hämatologie und Onkologie war die bisherige Festlegung eines geringen Zusatznutzens ungünstig und wurde dem Wert des Medikamentes nicht gerecht. Das neue Verfahren bietet die Chance zur Korrektur. Die gleichgerichteten</p>	<p>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 therapie relevanten Nutzens, da eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen und somit eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (Endpunkt „Morbidität“), eine Verlängerung der Überlebensdauer und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht wird.</p> <p>Da die Ergebnisse von nur einer relevanten Studie gegenüber der zweck-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Ergebnisse in zwei randomisierten Studien sind ein Beleg für die Wirksamkeit.	mäßigen 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.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Lengfelder E, Petrides PE, Grieshammer M: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2014. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe>
2. Grieshammer M, Petrides PE, Lengfelder E: Primäre Myelofibrose (PMF). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2014. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>
3. 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)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results for a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica 98:1865-1871, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
5. 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)
6. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al.: Three-year efficacy, safety and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 122:4047-4053, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
7. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G et al.: Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients with ruxolitinib in the COMFORT-II study. Blood 123:2157-2160, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-11-536557](https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-536557)
8. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W et al.: Effects of five-years of ruxolitinib therapy on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis and comparison with best available therapy. American Society for Hematology Annual Meeting, Abstract #4055, 2013. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper60754.html>
9. Vannucchi AM et al.: Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (response) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. European Society for Hematology (EHA) 2014, Abstract LB2436

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2014
Stellungnahme zu	Ruxolitinib, Jakavi®
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15. August die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ruxolitinib (Jakavi[®]) zur Behandlung von chronisch myeloproliferative Erkrankungen (onkologische Erkrankungen) von Novartis Pharma GmbH (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/).</p> <p>Erstmals wurde hier eine Nutzenbewertung für ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V durchgeführt, wegen Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.</p> <p>Ruxolitinib ist zugelassen zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best Supportive Care (BSC) durch den G-BA festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (COMFORT-I). In dieser wurde Ruxolitinib + BSC mit Placebo + BSC verglichen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Essentieller-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) oder Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF). Insgesamt wurden 309 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Das Verzerrungspotenzial der COMFORT-I-Studie wurde auf Studienebene als niedrig bewertet, jedoch sah das IQWiG auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben (aufgrund der hohen Anzahl an Therapiewechseln) und MFSAF v2.0 (aufgrund fehlender Werte wurden Patienten als Non-Respondern im Placebo-Arm ausgewertet). Sensitivitätsanalysen zeigten, dass der resultierende Effekt in seiner Größenordnung nicht wesentlich in Frage gestellt wurde, daher gab es an dieser Stelle keine Herabstufung der Aussagewahrscheinlichkeit. Das IQWiG bewertete folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben - Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) - Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen ○ Leukämische Transformation - Zusatznutzen nicht belegt ○ EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) - Zusatznutzen nicht belegt • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EORTC QLQ-C30 - Zusatznutzen nicht belegt</p> <ul style="list-style-type: none">• Nebenwirkungen<ul style="list-style-type: none">○ Gesamtraten SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE – insgesamt kann ein größerer Schaden von Ruxolitinib auch nicht ausgeschlossen werden○ Anämie (SUE) - größerer oder geringerer Schaden nicht belegt○ Blutungen (SMQ) - größerer oder geringerer Schaden nicht belegt○ Erkrankungen des Nervensystems (SOC) - größerer oder geringerer Schaden nicht belegt <p>Das IQWiG fasst diese Endpunktbewertung in seiner Gesamtschau so zusammen, dass ausschließlich positive Effekte verbleiben. Das Institut weist aber dennoch darauf hin, dass die Auswertungen zu den UE-Gesamtraten aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung insgesamt als nicht interpretierbar angesehen werden. Damit ließe sich zum Schaden kein abschließendes Urteil fällen, so dass ein größerer Schaden von Ruxolitinib nicht ausgeschlossen werden könne. Jedoch ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen Schaden in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens (mit besonderem Verweis auf den</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Effekt des Endpunkt MFSAF v2.0 auf der Nutzenseite) rechtfertigen würde.	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen Patientenvertreter (Dieter Wenzel, mpn-Netzwerk e.V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung 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, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern. Im vorliegenden Verfahren war laut IQWiG die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weite-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand 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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten nach Angaben des Instituts keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Die wiederholt fehlende Einbeziehung einer klinischen Expertise im Rahmen der Nutzenbewertung ist bedauerlich und sollte nach Auffassung des vfa vermieden werden, um neben den abstrakt-formalen Kriterien auch die fachlichen Besonderheiten bereits in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist es kritisch zu hinterfragen, inwiefern die methodische Vorgabe des IQWiG zu halten ist, in der zwei randomisierte klinische Studien vorliegen müssen um einen Beleg im Sinne der Aussagesicherheit zugesprochen zu bekommen. Gerade vor dem Hintergrund der Bewertung eines Orphan Drugs stellt sich hier durchaus die Frage nach der Sinnhaftigkeit und Haltbarkeit dieser seitens des Instituts formulierten regelhaften Forderung.</p> <p>Auf europäischer Ebene werden gezielt Anreize zur klinischen Forschung im Bereich seltener Erkrankungen gesetzt um den Therapiebedarf zu decken und Pateinten Zugang zu gewähren. Seltene Erkrankungen betreffen eine kleine bis sehr kleine Patientengruppe. Damit sind in der klinischen Forschung Herausfor-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derungen geschaffen, die dazu führen, dass bei bestimmten Indikationen seltener Erkrankungen das Studiendesign einer randomisierten, klinischen Studie nicht ermöglichen, geschweige denn zwei dieser Art aufzusetzen. Die Evidenz wird dann notwendigerweise unter Berücksichtigung dieser Besonderheiten generiert und von der EMA in ihrem Zulassungsprozess herangezogen, um den sog. „unmet medical need“ der Pateinten mit seltenen Erkrankungen so decken.</p> <p>Die Übertragung einer regelhaften Abstufung in der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen kann insbesondere bei einem Orphan Drug nicht nachvollzogen werden..</p> <p>Diesem besonderen Hintergrund der Forschung im Bereich der seltenen Erkrankungen wird in einer Nutzenbewertung durch das IQWiG keine Rechnung getragen und führt folglich nahezu zwangsläufig zu einer Herabstufung der Aussicherheit, sofern ein Orphan Drug die Umsatzgrenze reißt.</p>	
<p>2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ aus der Bewertung gänzlich aus. Hierzu schreibt das Institut: „In der Nutzenbewertung wird die Reduktion der Milzgröße als Surrogatparameter betrachtet und aufgrund des fehlenden Nachweises der Surrogatvalidität nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen“. Unabhängig von den vom Institut eigens verwendeten formalen oder qualitativen Kriterien zur Relevanz eines Endpunktes (und zum Einschluss der verfügbaren Ergebnisse in die Nutzenbewertung) ist darauf hinzuweisen, dass</p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, ist patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Milzvolumenreduktion im Rahmen der Erstbewertung von Ruxolitinib durch den G-BA als Auftragsgeber des Instituts nicht nur im Beschluss berücksichtigt wurde, sondern entsprechend der tragenden Gründen auch als patientenrelevant eingestuft wird. Ein genereller Ausschluss der vorliegenden Ergebnisse seitens des Instituts zu diesem Endpunkt ist nach Auffassung des vfa nicht adäquat, da hierdurch eine für den G-BA sowie für andere Beteiligte relevante Information nicht berichtet wird. Unabhängig von institutseigenen formalen Kriterien zur Akzeptanz eines Endpunktes für die Ableitung einer Empfehlung zum Zusatznutzen sollte die bestverfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung zumindest nicht vorenthalten werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme PD Dr. Christoph Scheid

Datum	4.9.2014
Stellungnahme zu	Ruxolitinib/JAKAVI
Stellungnahme von	PD Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin, 50924 Köln

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Christoph Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die fehlende Einbeziehung des primären Endpunktes der COMFORT I Studie (Reduktion der Milzgröße) in die Nutzenbewertung ist medizinisch nicht nachvollziehbar. Laut Begründung des IQWiG (2.7.2.9.4) soll es sich bei der Reduzierung der Milzgröße um einen Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte handeln, der nicht validiert sei.</p> <p>Dem ist aus klinischer Sicht klar zu widersprechen:</p> <p>Die Myelofibrose ist dadurch gekennzeichnet, dass die Milzvergrößerung geradezu groteske Ausmaße annehmen und mehr als die Hälfte des Bauchraumes einnehmen kann. Dies löst Druckgefühl, Bauchschmerzen, Bewegungseinschränkung, Völlegefühl und Appetitlosigkeit aus, die in der Folge zu einer Mangelernährung und Gewichtsverlust führen. Die Milz daher wie ein großer „Tumor“ im Bauch wahrgenommen und ist keinesfalls nur in der Bildgebung als vergrößert erkennbar.</p> <p>Als erstes Zeichen des Ansprechens auf Ruxolitinib spüren die Patienten und der Untersucher, dass die Milz deutlich weicher wird und damit das Druckgefühl nachlässt, noch bevor die Größe abnimmt. Die Vermessung der Milz mittels Tastbefund oder Bildgebung unterschätzt daher die vom Patienten verspürte Besserung der Milzvergrößerung. Dennoch sollte aufgrund der besseren Messbarkeit die durch Bildgebung bestimmte Milzgröße zur Bewertung der Therapie herangezogen werden.</p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, ist patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Christoph Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Reduktion des „Bauchtumors“ ist aber kein Surrogatmarker, sondern ein vom Patienten direkt spürbares Ergebnis der Therapie.</p> <p>Das Einziehen der Reduktion der Milzgröße zur Nutzenbewertung ist wesentlich besser, als nur davon abgeleitete Sekundärphänomene wie Appetit oder Verstopfung prüfen zu wollen, die annähernd über Fragebögen zu erfassen sind und typischerweise Probleme bei der Datenvollständigkeit verursachen (siehe unten). Darüber hinaus gibt es, wie auf S. 57 dargestellt, keine klare Korrelation der in Symptomskalen erfassten Beschwerden und der Reduktion der Milzgröße. Das IQWiG schließt daraus offenbar, dass die Verkleinerung der Milz für die Patienten nicht spürbar sei und damit kein patientenrelevanter Endpunkt vorliegt. Aus der Erfahrung in der Behandlung vieler Myelofibrose-Patienten ergibt sich aber eine ganz andere Schlussfolgerung: Die Symptomscores erfassen offenbar nicht zuverlässig und vollständig alle Sekundärphänomene der kleiner gewordenen Milz und lassen - für sich alleine genommen - daher keine umfassende Einschätzung des Behandlungserfolges zu.</p> <p>Die Reduktion der Milzgröße als direkter patientenrelevanter Endpunkt sollte daher zwingend in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p>	
<p>Als weitere Begründung zur Nichtbeachtung des Endpunktes Reduktion der Milzgröße wird unter 2.7.2.9.4 (S. 57) angeführt, dass „ die eigentlich patientenrelevanten Endpunkte (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesamtüberleben) auch erhoben und</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Christoph Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Vor diesem Hintergrund erscheint eine zusätzliche Betrachtung des Surrogatparameters Splenomegalie auch nicht notwendig.“ Hier widerspricht sich die Stellungnahme selbst, denn aufgrund einer Imbalance von fehlenden Daten zwischen den Studienarmen wurden alle Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von der Nutzenbewertung ausgeschlossen (siehe S. 47/48). Gerade weil das IQWiG alle Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließt, kommt der lückenlos mit aufwendiger Bildgebung gemessenen Milzgröße eine hohe Bedeutung zu, um den Nutzen der Therapie für die Patienten einzuschätzen. Das Gesamtüberleben wurde zwar als Endpunkt berücksichtigt, konnte aber nicht quantifiziert werden. Somit bleibt der Symptomscore als einziger Parameter übrig, um den Zusatznutzen zu quantifizieren. Daher erscheint es geradezu notwendig, die Reduktion der Milzgröße als patientenrelevanten Endpunkt mit einzubeziehen, um den Zusatznutzen nicht nur anhand eines einzigen Parameters (Symptomscore) bewerten zu müssen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
hier: Wirkstoff Ruxolitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2014
von 10.03 Uhr bis 11.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Holler
Herr Dr. Hilf
Frau Dr. Bachhuber
Frau Dr. Weiß

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig
Frau PD Dr. Hübner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr PD Dr. LeCoutre

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

Herr Dr. Rasch
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens Ruxolitinib, zweiter Durchgang, kann man sagen. Es ist als Orphan bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss schon einmal mit einem geringen Zusatznutzen bewertet worden. Nunmehr ist die 50-Millionen-Schwelle überschritten, und damit hat eine „normale“ Bewertung stattgefunden. Es liegt uns eine Dossierbewertung des IQWiG vom 12. August 2014 vor, die Basis des Stellungnahmeverfahrens war und auch die Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist. Im Gegensatz zur seinerzeitigen Beurteilung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei dem in Rede stehenden Wirkstoff.

Die zentralen Fragestellungen, die sich für uns heute in der Anhörung ergeben, neben anderen Fragen, die Sie selbstverständlich ansprechen können, ist natürlich die Frage, die sehr wichtig für das Ergebnis der Bewertung ist, ob und in welchem Umfang die COMFORT-II-Studie in die Bewertung einbezogen werden kann. Dann wäre ich auch sehr interessiert an der Einschätzung der Kliniker zum Schadenspotenzial und zur Mortalität. Das sind Fragestellungen, die auch in verschiedenen Stellungnahmen eine Rolle gespielt haben.

Im Stellungnahmeverfahren haben Novartis, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, medac, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der vfa Stellungnahmen abgegeben. Ich begrüße heute hier Herrn Dr. Haller, Herrn Dr. Hilf, Frau Dr. Bachhuber und Frau Dr. Weiß von Novartis, Herrn Professor Ludwig und Frau Privatdozentin Dr. Hübner für die AkdÄ, Herrn Erdmann und Herrn Meier von medac, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor LeCoutre für die DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Orben vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Üblicher Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, Firma oder entsendende Institution nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde wie üblich der Firma Novartis als pharmazeutischem Unternehmer die Gelegenheit geben, sich als Erstes mit den aus Ihrer Sicht relevanten Punkten auseinanderzusetzen. Die Stellungnahme noch einmal herunterzuspulen, ist überflüssig. Die entscheidenden Punkte sind adressiert. Daran würden sich die Fragen anschließen, und die anderen Stellungnehmer haben die Möglichkeit zur Ergänzung oder zu Nachfragen. Wer möchte beginnen? – Herr Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Guten Morgen! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, ein kurzes Statement von unserer Seite vorzuschicken. Die Bewertung von Ruxolitinib ist sicherlich ein besonderes Verfahren, besonders in mehrerlei Hinsicht. Als bisher einziges Orphan-Arzneimittel durchläuft Ruxolitinib die frühe Nutzenbewertung ein zweites Mal, aufgrund der gesetzlich definierten Umsatzschwelle. Diese Tatsache trägt der hohen Akzeptanz des Wirkstoffs bei den Patienten und Ärzten Rechnung. Das erfordert gemäß Sozialgesetzbuch ein umfangreicheres Bewertungsverfahren.

Trotz der hohen Akzeptanz hat sich an der Patientengruppe, die zu behandeln ist, und am Solistenstatus von Ruxolitinib nichts geändert. Nach wie vor hat Ruxolitinib einen Orphan-Status bei der EMA. Eine Chance dieses Verfahrens ist sicherlich, dass die Neubewertung die Möglichkeit gibt, weitere Langzeitdaten aus den Zulassungsstudien COMFORT I und II zu berücksichtigen.

Ganz kurz zur Erinnerung zum Krankheitsbild. Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung, die das Knochenmark vernarbt. In der Folge ist die Blutbildung sehr stark gestört. Die Patienten sind aufgrund von Symptomen oftmals stark eingeschränkt, extreme Milzvergrößerung, Bauchbeschwerden, Gewichtsverlust, konstitutionelle Symptome, Muskel- und Knochen-schmerzen und ständige Müdigkeit. Ebenfalls geht die Erkrankung mit einer hohen Mortali-tätsrate einher. Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose beträgt in etwa sechs Jahre. Bei 15 bis 20 Prozent der Patienten kommt es zum Übergang in eine akute myeloi-sche Leukämie, wodurch die Lebenserwartung auf weniger als sechs Monate sinkt.

Nach wie vor gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapiealternative zu Ruxolitinib. Es kann lediglich palliativ symptomorientiert im Sinne einer Best Supportive Care therapiert werden.

Im ersten Verfahren hat dieses Gremium dem Wirkstoff Ruxolitinib einen geringen Zusatz-nutzen auf Basis der Zweijahresdaten bescheinigt. Nun stellt sich selbstverständlich die Fra-ge: Was hat sich seitdem verändert? Mit dem zweiten Nutzendossier haben wir Drei- beziehungsweise Dreieinhalbjahresdaten, Langzeitdaten, zur Lebensverlängerung der betreffen- den Patienten präsentiert. Es bestätigt sich die Senkung des Mortalitätsrisikos um circa die Hälfte. Aus den Langzeitanalysen wissen wir, dass die patientenrelevanten Effekte der Ruxo- litinibtherapie dauerhaft sind. Besonders hervorzuheben sind sicherlich die dauerhafte Ver- besserung der Lebensqualität der Patienten und die positiven Effekte auf die Milzgröße. Auch hinsichtlich der Sicherheitsbewertung können die Ergebnisse über mehr als drei Jahre weiteren Aufschluss geben. Es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die Inzidenz der neu auftretenden Nebenwirkungen nimmt über die Zeit sogar ab. Das Vor- liegen von Langzeitdaten aus zwei randomisierten kontrollierten Studien stellt für ein Orphan- Produkt sicherlich ein wichtiges Kriterium bei der Bewertung des Zusatznutzens dar.

In unserer Stellungnahme haben wir bereits einige Punkte aufgegriffen, die aus unserer Sicht für die Bewertung durch den G-BA relevant sind. Zum Ersten. Gemäß dem G-BA-Beschluss halten wir beide Zulassungsstudien für bewertungsrelevant. Auf Basis der durchgeführten G- BA-Beratung, dem ersten Beschluss des G-BA und den durchgeführten Zusatzanalysen ist eine Eignung der Vergleichstherapie in COMFORT II für die Nutzenbewertung gegeben. Beide Vergleichsarme in den Studien entsprechen der vom G-BA definierten Vergleichsthe- rapie BSC, Best Supportive Care, im Sinne einer symptomorientierten Therapie. Die vorge- legten Zusatzanalysen zeigen, dass die potenziell krankheitsmodifizierenden Substanzen nur Einfluss auf die Patientensymptomatik haben.

Zum Zweiten. Beide Studien belegen die lebensverlängernde Wirkung von Ruxolitinib ge- genüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus beiden randomisierten kontrollierten Studien wissen wir, dass Ruxolitinib das Sterberisiko um circa 50 Prozent senkt. In den Stu- dien spielt der notwendige Crossover-Effekt sicherlich eine Rolle. Das IQWiG hat diesbezüg- lich sehr zutreffend festgestellt, dass der Effekt aber ausschließlich Ruxolitinib benachteiligt.

Ergo: Die Mortalitätsreduktion durch Ruxolitinib liegt in der Praxis wahrscheinlich noch höher, als in den Studien messbar war.

Zum Dritten. Die Daten zur Verbesserung der Lebensqualität in nahezu allen Dimensionen sind für die Nutzenbewertung aus unserer Sicht verwendbar. Gemäß dem Vorschlag des IQWiG, eine Analyse mit Hilfe einer Ersetzungsstrategie durchzuführen, haben wir eben eine solche Analyse, genannt LOCF-Analyse, mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Auch die zusätzlich angefertigte LOCF-Analyse bestätigt klar den überaus positiven Effekt von Ruxolitinib auf die Lebensqualität der Patienten.

In der Gesamtschau sehen wir aus zwei randomisierten kontrollierten Studien ein sehr einheitliches Bild, welches vom IQWiG zutreffend folgendermaßen beschrieben wurde:

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben ausschließlich positive Effekte.

Auf Basis der im Dossier präsentierten Datenlage ist das IQWiG zur Empfehlung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ruxolitinib gelangt. Aus Sicht von Novartis ist die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens anhand der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gerechtfertigt: zum Ersten die zu erwartende mehr als moderate Verlängerung der Lebensdauer, zum Zweiten die Vermeidung schwerwiegender Symptome und zum Dritten eine spürbare Linderung der Erkrankung für die Patientinnen und Patienten im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität. Die positiven Ergebnisse für Ruxolitinib zeigen sich anhand mehrerer patientenrelevanter Parameter, und sie sind über beide Zulassungsstudien deutlich gleichgerichtet, was gemäß der EFIC-Systematik einen Beleg darstellt.

Zusammenfassend: Mit Ruxolitinib ist ein Produkt am Markt, welches eine bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten bei einer schwerwiegenden Erkrankung bietet, gerade in einem Therapieumfeld ohne medikamentöse Alternative. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Holler. Es schließt sich sofort eine Frage an, die ich an die AkdÄ und die DGHO hätte. Sowohl die AkdÄ wie auch die DGHO sagen, dass aus ihrer Sicht die COMFORT-II-Studie, die vom IQWiG ausgeschlossen worden ist, berücksichtigt werden sollte. Sie sagen, dass diese Studie aufgrund der darin enthaltenen Daten und aufgrund des Designs verwertbar sei. Seinerzeit hat die Fachberatung Medizin die COMFORT-II-Studie in die Bewertung einbezogen. Dazu würde ich gerne zwei, drei Sätze von Ihnen hören.

Der zweite Punkt, der für mich wichtig ist. Die AkdÄ sieht trotz der Berücksichtigung der COMFORT-II-Studie abweichend vom IQWiG keinen Zusatznutzen bei der Mortalität belegt. Zudem sehen Sie einen Schaden bei Ruxolitinib in den Dreijahresdaten bei verschiedenen Indikationen, bei verschiedenen Nebenwirkungen. Dazu würde ich auch gerne noch zwei, drei erläuternde Bemerkungen hören, weil das sehr wichtig für die Fragestellung ist: Wie ist der Zusatznutzen insgesamt zu bewerten? Wenn ich Herrn Holler gerade richtig verstanden habe, sagte er das Gegenteil: Aus den Dreijahresdaten ergibt sich eher eine Tendenz in Richtung geringerer Schadenspotenziale und Beherrschbarkeit von Schadenspotenzialen, sofern sie da sind.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Ludwig, Herr Wörmann oder Herr LeCoutre. – Herr Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde beginnen und das Wort an Frau Dr. Hübner übergeben. – Zunächst ist es ohne Zweifel richtig: Wir sind sehr froh, dass in einer Indikation für eine hämatologische Neoplasie zwei randomisierte kontrollierte Studien vorliegen. Das würden wir uns wünschen, das ist ursprünglich von den Zulassungsbehörden auch so gefordert worden, aber eher die Seltenheit. Das ist hier sehr positiv. Ich kann Herrn Holler aber nicht folgen, wenn er aus der hohen Akzeptanz der Verordnung den Nutzen dieses Arzneimittels schließt. Wir wissen, dass es sehr viele neue Arzneimittel gibt, die häufig verordnet werden, und sich die Frage stellt, ob das gleichzeitig bedeutet, dass sie einen hohen Nutzen haben. Wenn das so wäre, bräuchte der G-BA keine frühe Nutzenbewertung mehr durchzuführen.

Zunächst zu Ihrer ersten Frage, Herr Hecken. Wir glauben schon, dass man beide Studien hätte berücksichtigen müssen. Bei einem Orphan Drug, wo man darauf angewiesen ist, Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zu bekommen, ist das extrem wichtig. Wir haben auch eine klare Kritik daran geäußert, dass man vom Gemeinsamen Bundesausschuss Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert hat und nicht die beste verfügbare Behandlung. Denn wir glauben, dass es in dieser Situation durchaus andere Medikamente gibt, die für diese spezielle Indikation zwar nicht zugelassen sind, die aber in jedem Fall dort eine Wirksamkeit haben. Ich als jemand, der über 30 Jahre Hämatologie macht, kann Ihnen sagen, dass man Patienten in dieser Situation durchaus zunächst gewinnbringend mit Hydroxycarbamid behandeln kann. Von daher hätten wir uns die beste verfügbare Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie gewünscht.

Wir haben, weil nur die COMFORT-I-Studie eingeschlossen wurde, verschiedene Kritikpunkte geäußert, konkrete Kritikpunkte an der Studie selber. Aufgrund der Zahlen muss man schließen, dass sehr viel mehr Patienten mit Myelofibrose nach essenzieller Thrombozythämie und Polyzythämia vera im Rahmen dieser Studie behandelt wurden, als es die Realität widerspiegelt oder vor allen Dingen die Inzidenz vermuten lässt. Dadurch ist die Repräsentativität der COMFORT-I-Studie sicherlich beeinträchtigt. Wir haben auch kritisiert, dass in dieser Studie nur die Hälfte bis zwei Drittel überhaupt eine Behandlung mit Hydroxycarbamid erhalten haben und von daher vorher nicht die Therapie bekommen haben, die möglicherweise auch einen Einfluss auf den Verlauf gehabt hätte.

Zum Überlebensvorteil glauben wir, dass die vorliegenden Daten von der statistischen Power und insgesamt nicht das unterstützen, was Herr Dr. Holler gesagt hat. Wir sehen keinen eindeutigen Überlebensvorteil. Frau Dr. Hübner wird gleich noch etwas zur Morbidität sagen. Wir glauben letztlich auch, dass in anderen Aspekten wie Alter usw. beide Studien nicht wirklich repräsentativ für die Population sind, über die wir hier reden.

Ich glaube, auch aufgrund der biologischen Angriffsmechanismen der JA-Kinase-Inhibitoren ist es einleuchtend, dass man weder auf den Verlauf der Erkrankung, was die Myelofibrose angeht, noch letztlich auf den Übergang in Leukämien einen positiven Effekt von diesem JA-Kinase-Inhibitor erwarten kann. Letztlich ist in den Studien nicht eindeutig gezeigt worden, dass man den Zeitpunkt der leukämischen Transformation hinauszögert oder dass man den Anteil der Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation, der einzig kurativen Option, zugeführt werden können, vergrößert. Wenn das gezeigt worden wäre, wäre man aus klinischer Sicht sehr glücklich, weil man dann sieht, dass der Patient neben der symptomati-

schen Besserung definitiv von diesem Medikament profitiert. Das sehe ich im Augenblick nicht. – Ich würde gern zur Morbidität und zu den PROs an Frau Dr. Hübner übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Dr. Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, wenn man in diesem Kontext bewerten will: Was wissen wir eigentlich über die PROs?, dann muss man sich erst einmal die beiden COMFORT-Studien anschauen. Beim Durchlesen wird ganz schnell deutlich, dass in beiden Kontrollarmen der größte Teil der Patienten sicherlich nicht die beste supportive Therapie bekommen hat, die möglich ist. Es ist eindeutig abzulesen, dass viele Patienten in den beiden Studien im Kontrollarm gar nicht oder sicherlich suboptimal behandelt waren, was auch immer die Gründe gewesen sein mögen. Das heißt, unmittelbar aus den COMFORT-Studien eine Analyse: „Was wäre, wenn wir die bestmögliche supportive Therapie gemacht hätten, wie gut würde Ruxolitinib abschneiden?“, können wir gar nicht ableiten.

Was man dann sehen muss – das haben wir auch in der Stellungnahme deutlich gemacht –: Es sind zwei Instrumente verwendet worden. Das eine ist EORTC QLQ-C30, der sicherlich allen im Raum bekannt ist. Es gibt keine Daten, ob der für diese Patientengruppe wirklich geeignet ist. Das heißt, da muss man zumindest sehr kritisch schauen: Was sagt das denn aus? Dann gibt es diesen eigenständigen Score, der entwickelt worden ist, wozu wir keine Publikation gefunden haben und wo erstmals die Entwicklung und die Validierung bei einer solchen Patientengruppe publiziert worden ist. Das heißt, hier können wir das nur nachlesen, aber wir können nicht nachvollziehen, ob es wissenschaftlich korrekt ist. Es fällt ein bisschen auf, dass der Score sieben Items hat und dann sechs für die Score-Bildung berücksichtigt worden sind. Dabei hat man das etwas unguete Gefühl, in einem Datenteil unterwegs zu sein, bei dem man den Grund des Bodens nicht so genau hat.

Bei so wenig Patienten muss man auch Publikationen von Fallberichten, Fallserien, Einzelfällen und aus der Phase-II-Studie anschauen, weil da durchaus über die Nebenwirkungen, also die Morbidität, berichtet wird. Das ist nicht ganz ohne. Wir haben eine erhöhte Transfusionsbedürftigkeit, wir haben Infektionen, die wir sonst bei diesen Patienten auch einmal sehen, aber hier vielleicht in einer auffälligen Häufung. Wenn ich auf der positiven, der Proseite, Symptome habe, die ich mit einer guten supportiven Therapie vielleicht auch in den Griff bekommen hätte, dann ist für mich das Nutzen-Risiko-Verhältnis zumindest etwas, wohinter ich ein Fragezeichen machen muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hübner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zunächst völlig unterstreichen, was Herr Ludwig gesagt hat. Es ist extrem begrüßenswert, dass wir bei einer onkologischen Fragestellung zwei Studien haben. Ich glaube, das letzte Mal, an das ich mich erinnere, dass wir das hatten, war das Afatinib. Da hatten wir die LUX-Lung-3- und die LUX-Lung-6-Studie. Sonst ist das leider eine Rarität. Eigentlich kann man nur alle ermutigen, dieses Beispiel aufzunehmen.

Wir haben uns lange gefragt, ob wir die beiden Studien zusammennehmen können, weil es schon ein Unterschied ist, ob man Placebo oder die beste verfügbare Therapie nimmt. Bei uns waren alle der Meinung, eigentlich ist die zweite die bessere Studie für das deutsche Gesundheitswesen, die beste verfügbare Therapie. Wir hätten große Bauchschmerzen, in

dieser Situation nur mit Placebo zu behandeln. Frau Hübner hat in einem etwas anderen Kontext darauf hingewiesen, dass eine Reihe dieser Patienten krank sind. Es ist absolut korrekt, dass man die Milzgröße genommen hat. Gerade die Größe der Milz ist sehr belastend für viele Patienten, unter anderem Inappetenz, sie können nicht mehr gut essen. Das zu nehmen, ist schon ein guter und ein objektivierbarer Parameter. Wir wären der Meinung gewesen, aus klinischer Sicht wäre COMFORT II der bessere Vergleich als COMFORT I gewesen. Natürlich ist COMFORT I eine sehr saubere Studie. Wir sind überzeugt, dass man die in diesem Fall zusammen tun sollte, auch wenn es nicht völlig identisch ist. Wir haben schon mit großer Sorgfalt gelesen, wie Frau Wieseler formuliert hat, wie Ihre Einschätzung von COMFORT II sich in der Definition von bester verfügbarer Therapie versus Best Supportive Care etwas unterscheidet. Es geht trotzdem an der klinischen Realität vorbei. Wir meinen, dass man beide hätte bewerten sollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Holler, bitte.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank. – Lassen Sie mich kurz ein paar Worte zum Thema Mortalität sagen, vielleicht als Replik zum Thema BSC und EORTC.

Zum Thema Mortalitätsreduktion. Ja, es gibt dort methodische Fragen. Es ist ein Crossover-Design gewählt worden, aus den hier sicherlich schon oft diskutierten ethischen Gründen. Es ist gar nicht möglich, eine Studie durchzuführen, wenn man alle auf der Anfangstherapie lässt, wenn man sieht, dass für den Patienten ein deutlich besseres Ergebnis im Verumarm erzielt werden kann. Deswegen wurde das Crossover-Design gewählt. Es wurde auch so mit der EMA abgestimmt. Dann sehen wir im Rahmen der Kaplan-Meier-Auswertung Mortalitätsdaten – wir haben sie auch im Dossier –, wo sich die Kurven ganz klar separieren, und zwar nicht nur ein bisschen, sondern es ist durchaus ein großer Effekt zu beobachten. Er wird mit der Dauer der Studie, mit der geringeren statistischen Power, sicherlich geringer, das heißt, der klinische Effekt, den wir sehen, ist gar nicht mehr so messbar. Nichtsdestotrotz haben wir eine klare Separierung der beiden Kurven. Das ist eindeutig ein Mortalitätsgewinn, den man aus unserer Sicht aus diesen beiden Studien ablesen kann. Für COMFORT I sind das IQWiG und wir sicherlich sehr einheitlich in unserer Sichtweise. COMFORT II belegt das zusätzlich.

Es war mir wichtig, das zum Thema Mortalität zu sagen. Es ist nicht nur ein kleiner Effekt, sondern es ist wirklich ein durchaus großer und signifikanter Effekt.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Ich möchte gerne ein paar Dinge zu dem Thema ergänzen: Ist die COMFORT-II-Studie aufgrund des Vergleichsarms für die Nutzenbewertung geeignet? Wir teilen die Auffassung der AkdÄ und der DGHO, dass BAT die bestmögliche Therapie ist, die die Behandlungsrealität abbildet. Es wurden Substanzen verwendet, die den antineoplastischen Substanzen zugeordnet werden. Aber sie wurden ebenso wie alle anderen Substanzen im BAT-Arm verwendet, um den Patienten eine symptomorientierte palliative Therapie zu ermöglichen. Eine Krankheitsmodifikation oder auch eine Verlängerung des Überlebens konnte mit diesen Substanzen bisher noch nicht gezeigt werden. Diese Substanzen wurden deshalb in die Leitlinien aufgenommen als Therapiestandard vor Ruxolitinib, weil sie eine gewisse Wirksamkeit bei den Patienten aufgewiesen haben. Aber wie gesagt: keine Lebensverlängerung und keine Krankheitsmodifikation gerade im Sinne einer Verbesserung der Knochenmarkfibrose.

Dann möchte ich noch einen kurzen Kommentar zu den verwendeten Fragebögen geben. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein generischer Fragebogen, der bei verschiedensten Krebserkrankungen verwendet wird. Dementsprechend wurde er für die Myelofibrose verwendet. Wir halten es durchaus für valide, diesen Fragebogen zu verwenden, der, wie gesagt, ein generischer Fragebogen ist.

Der MFSAF-Fragebogen wiederum ist ein Symptomfragebogen. Es ist richtig, dieser Fragebogen wurde erst im Laufe der COMFORT-I-Studie entwickelt. Wir hatten hierzu im letzten Verfahren ein umfassendes Evidenzdossier vorgelegt, wie das in Zusammenarbeit mit der FDA etabliert wurde. In diesem Fragebogen wurden sechs von sieben Items dem TSS zugeordnet. Das siebte Item, Inaktivität, wurde als Folge der anderen Symptome gesehen. Daher wurde es aus diesem Gesamtsymptomscore ausgeschlossen. – Dies nur als Ergänzung zur Anmerkung von Frau Hübner.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bachhuber. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde als zweiten Punkt das Thema der Mortalität ansetzen. Ich glaube schon, dass es bei der Mortalität zwei Faktoren gibt, die sich hier überlappen. Das eine ist die direkte Wirkung von Ruxolitinib auf lebensbegrenzende Komplikationen. Es ist bei diesen Patienten zum Beispiel möglich, dass es eine akute Leukämie wird oder dass die Fibrose so weit fortschreitet, dass die Patienten nicht mehr transfundierbar sind. Ich glaube, was wir hier sehen, ist noch etwas anderes. In der ersten Nutzenbewertung waren die Daten so, dass 25 Prozent der Patienten Crossover hatten. So haben wir es hier diskutiert. Jetzt sind wir bei 75 Prozent angekommen, zwischen 60 und 75 Prozent ist das Crossover jetzt. Das heißt, wir schauen nicht allein den Effekt der Substanz, sondern frühe gegen späte Therapie an. Ich denke, das überlappt sich bei der Mortalität. Wir sehen offensichtlich einen Effekt, der aber gleich bleibt, wo aber immer mehr Patienten das bekommen, wo es im Vergleichsarm anders aussieht. Trotzdem macht es offensichtlich einen Unterschied, ob man früh anfängt; es überleben mehr. Warum das so ist, kann ich nicht komplett erklären. Herr LeCoutre hat allerdings Patienten, die er damit gut erklären kann. Daher würde das als Übergang gut passen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr LeCoutre.

Herr Dr. LeCoutre (DGHO): Wir haben in unserem Zentrum etliche Patienten in der COMFORT-II-Studie behandelt. Wir haben aber in einer Studie, die hier noch nicht Erwähnung gefunden hat, in der JUMP-Studie, die ein Expanded Access Program darstellt, über 30 Patienten mit Ruxolitinib behandelt. Ich denke, was wichtig ist zu bemerken, was auch schon von den Vorrednern angedeutet wurde, ist die Möglichkeit, mit dieser Substanz Patienten, die bislang nicht zu einem Transplantverfahren gebracht werden konnten – aufgrund ihrer Splenomegalie –, dies dann auch zu tun. Das sind beides Kriterien, die Einschlusskriterien für ein Allotransplantprojekt sind, die hier bei einigen Patienten erfüllt werden. Das heißt, wir haben einige Patienten zu einer Transplantation bringen können. Umgekehrt denke ich, dass die Möglichkeit, eine Überlebensverlängerung mit einer Transplantation zu erreichen, in randomisierten Studien sehr schwer abbildbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wenn man sich die Überlebenskurven anschaut, sowohl in COMFORT I als auch in COMFORT II, fällt auf, dass es sehr spät auseinandergeht. Deshalb wäre genau vor dem Hintergrund dessen, was Herr LeCoutre gesagt hat, sehr interessant, dass man diesen Punkt gründlicher analysiert. Ich glaube weiterhin – das haben wir auch klar formuliert –, dass aufgrund der Beobachtungsdauer und aufgrund des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung derzeit gar keine endgültige Aussage zur Mortalität möglich ist. Aber konkret die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es ganz klare Daten, wie viele der Patienten unter Ruxolitinib im Vergleich zum Placeboarm einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, die durchaus einen Einfluss auf das Überleben haben könnte? Oder wurden die alle zu diesem Zeitpunkt zensiert und nicht weiter verfolgt?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bachhuber.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): In den COMFORT-Studien ist tatsächlich bei einigen Patienten aufgetreten, dass sie nach der Behandlung mit Ruxolitinib transplantiert werden konnten. Es sind meines Wissens etwa zehn Patienten, die es in beiden Armen insgesamt betroffen hat. Ich habe dazu allerdings keine Auswertung vorliegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte einige Punkte, die bereits angesprochen wurden, kurz kommentieren.

Zunächst möchte ich richtigstellen, dass wir nicht allein davon gesprochen haben, dass es ausschließlich positive Effekte gibt, sondern wir haben beschrieben, dass in den Daten, die uns vorliegen, ausschließlich positive Effekte sind, um dann zu beschreiben, dass wir zu den Schäden aufgrund der Auswertung, die Sie vorgelegt haben, im Grunde genommen nicht viel sagen können, weil es dazu eine Vermischung von Nebenwirkungen und der Beeinflussung von Symptomatik kommt. – Das einfach zur Richtigstellung. Wir sprechen nicht von ausschließlich positiven Effekten.

Zu der Berücksichtigung der COMFORT II beziehungsweise der Schwierigkeit, die Best Available Therapy zu beurteilen, von unserer Seite vielleicht noch der Kommentar: Zum einen sind das Präparate, die nicht zugelassen sind, sodass wir ein besonderes Augenmerk darauf legen müssen. Nach unserer Kenntnis liegen nicht wirklich Daten über die Effekte dieser Präparate vor. Es war uns nicht möglich, den Einfluss dieser Präparate auf die Erkrankung tatsächlich zu bewerten. Primär sind das erst einmal antineoplastische Wirkstoffe. Es war mangels Daten nicht möglich, zu beurteilen, welche Effekte die auf die Erkrankung haben, sowohl auf der Nutzen- als auch auf der Schadensseite, und damit, wie sich diese Therapie im Verhältnis zu Ruxolitinib einordnen lässt. Deshalb haben wir uns für die Beschränkung auf die COMFORT-I-Studie entschieden.

Was die Prodaten angeht, kann ich Frau Hübners Bedenken nachvollziehen, was den neuen Fragebogen angeht. Es liegt in der Tat in der Öffentlichkeit keine relevante Information zur Validität dieses Fragebogens vor. Das sind Unterlagen – das Validierungsdossier –, die ausschließlich im Modul 5 vorlagen. Es ist sicherlich ein Problem für die Stellungnehmenden. Wir haben uns dieses Validierungsdossier angeschaut und sind zu dem Schluss gekommen, dass wir auf Basis dieser Daten den Fragebogen verwenden können. Aber ich kann nach-

vollziehen, dass das für Sie zu wenig Information ist, um diesen Fragebogen in der Bewertung tatsächlich berücksichtigen zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Danke schön. – Kurz eine Anmerkung zum Thema Best Supportive Care. Wir haben es per definitionem mit einer sehr heterogenen Therapie zu tun, die in beiden Studien zur Anwendung kam. Hier ist das ärztliche Ermessen, die ärztliche Entscheidung patientenindividuell, die Best-Supportive-Care-Therapie aufzusetzen. Es war sicherlich nicht und kann auch nicht Ziel der Studien gewesen sein, Einzelsubstanzen aus dem Best-Supportive-Care-Arm, aus dem Vergleichsarm, auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen. Die Studien waren aufgesetzt, um Ruxolitinib zu untersuchen. Dass wir es hier mit einem tendenziell heterogenen Therapievorgehen zu tun haben, denke ich, liegt auf der Hand. Wichtig ist, auch für dieses Gremium, glaube ich, es handelt sich hier um eine ärztliche Entscheidung, wie beim Thema Best Supportive Care vorgegangen wurde. Das war auch den behandelnden Ärzten dementsprechend freigestellt. – Es war mir wichtig, diesen Punkt anzusprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ich nehme an, das bezieht sich auf meine Bemerkung dazu, dass wir im Grunde genommen nicht wissen, was die BAT leistet. Ich hätte auch nicht erwartet, dass das in dieser Studie untersucht wird, sondern um den Einfluss und die Abgrenzung zu einer Best Supportive Care verstehen zu können, hätten wir aus dem Vorfeld der Studie Daten benötigt, und die liegen meiner Kenntnis nach nicht vor. Es war für uns schwierig, die Wirkung dieser Therapie als Komponente von Best Supportive Care einzuschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich würde gerne auf die Problematik, an der wir, glaube ich, alle hängen, des Crossovers und was das für die Beurteilung der Studie bedeutet, zurückkommen. Es ist egal, ob wir die COMFORT I oder II nehmen. In beiden Studien ist aus meiner Sicht wirklich das essenzielle Problem, dass im Kontrollarm wahrscheinlich nicht alle Therapiemöglichkeiten individuell für jeden Patienten ausgeschöpft worden sind. Es ist völlig richtig, Sie sagen, wir haben die individuelle Arztentscheidung, wie der einzelne Patient geführt wird. Umso wichtiger wäre es, hier eine sehr gute Dokumentation zu haben, was bei den genauen Symptomen des einzelnen Patienten versucht worden ist, ob alles ausgeschöpft worden ist, bevor der Crossover gemacht wird. Sonst ist im Prinzip gerade bei einem solchen Studiendesign überhaupt keine Beurteilung möglich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): So ganz kann ich diese Argumentation nicht nachvollziehen. Ich verstehe die Diskussion, Frau Wieseler, dass Sie gerne bessere Informationen über die Vergleichstherapie vorher haben wollen. Aber die gibt es eben nicht, weil es bisher keine randomisierten Studien gab. Man muss nicht unbedingt einem neuen Medikament zur Last legen, dass die alten nicht gut evaluiert worden waren. Ganz praktisch ist aber der Endpunkt Milzgröße der Studie. Da ist in beiden Armen null Einfluss der Vergleichstherapie auf Best

Supportive Care oder Best Available Therapy. Es war keine signifikante Reduktion der Milzgröße zu erreichen. Es ist in beiden Armen einfach unter 1 Prozent gewesen. Frau Hübner, wir können schon schauen, ob es die beste Vergleichstherapie war, aber der Einfluss ist null.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will gern zwei Aspekte ansprechen. Zunächst stimme ich im Prinzip Herrn Wörmann zu. Es ist unmöglich, bei Orphan Drugs, bei einer so seltenen Erkrankung wie der primären Myelofibrose, zu erwarten, dass zum Standardvorgehen wie zum Beispiel der Gabe von Hydroxycarbamid, einem Wirkstoff, der vor weit über 30 Jahren zugelassen wurde und damals natürlich sehr breit zugelassen wurde, weil man nicht die Unterteilung der myeloproliferativen Neoplasien so kannte, wie man sie heute kennt, die Daten vorliegen. Trotzdem muss man, glaube ich, aus klinischer Sicht in einer solchen Situation das klinische Vorgehen durchaus berücksichtigen und sich überlegen, ob nicht die besten verfügbaren und auch in der Praxis eingesetzten Wirkstoffe herangezogen werden sollten, wie es in der COMFORT-II-Studie der Fall war.

Der zweite Punkt, den wir noch nicht angesprochen haben, aber in unserer Stellungnahme erwähnt haben: Ich frage mich, ob in einer solchen speziellen Situation, die wirklich sehr schwierig zu beurteilen ist, man nicht auch Daten aus früheren klinischen Studien, Phase I, Phase II, die in diesem Fall nicht direkt vom Hersteller gesponsort wurden, sondern die im Rahmen der Phasen I und II durchgeführt wurden, heranzieht, weil sie eine sehr wichtige Erkenntnisse auch zu den Nebenwirkungen geben. Wir haben auch etwas das Vorgehen des IQWiG mit den Nebenwirkungen kritisiert. Denn wir können bei diesem Krankheitsbild definitiv nicht zwischen krankheitsinduzierten Nebenwirkungen – konkret zum Beispiel Anämie, Thrombozythopenie – und Nebenwirkungen unterscheiden, die der Wirkstoff auslöst, von dem wir aufgrund seines Wirkungsmechanismus auch wissen, dass er Anämien und Thrombozythopenien in einem nennenswerten Umfang auslöst und möglicherweise sogar – auch das können wir aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen – das Ansprechen auf hämatopoetische Wachstumsfaktoren aufgrund der Hemmung der JA-Kinasen verschlechtert. Diese Dinge, denken wir, hätten herangezogen werden können. Zum Überleben hätte man aus diesen frühen Phase-I-, Phase-II-Studien mit einem deutlich längeren Beobachtungszeitraum aus Daten, die publiziert wurden, zumindest weiterhin Zweifel daraus ziehen können, ob wirklich das Überleben verlängert wird. Es gibt Publikationen aus der Arbeitsgruppe von Tefferi, die die eigenen Patienten – es waren weit über 50 Patienten – in der eigenen Klinik verfolgt haben und keinen Überlebensvorteil gesehen haben.

Ich glaube also – ich rede jetzt wirklich von einer Orphan Disease und einer speziellen Situation –, dass man dort aus dem klinischen Gesichtspunkt heraus ein Stückchen das puristische, methodische Vorgehen verlassen muss und solche Daten berücksichtigen muss, wenn man am Ende zu einer Nutzenbewertung kommen will. Wir sind am Ende zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir aufgrund der vorliegenden Daten, aufgrund der vorliegenden Beobachtungsdauer, der Kritik an verschiedenen Punkten beider Studien meinen, dass wir derzeit den Zusatznutzen nicht quantifizieren können. Deshalb schlagen wir wieder einmal eine Befristung vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking: Ich habe eine Frage an die AkdÄ. Es geht mir um das Thema Reduktion der Milzgröße. Herr Professor Wörmann hat es zweimal angesprochen, am Anfang und jetzt eben noch einmal. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, hat die AkdÄ in der Stellungnahme gesagt, dass die Reduktion der Milzgröße kein patientenrelevanter Endpunkt ist, aber auch kein validiertes Surrogat. Ich bin von Haus aus Jurist und kein Mediziner. Vielleicht könnten Sie mir das nochmals erklären, damit ich es verstehe.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Die Reduktion der Milzgröße per se ist nicht damit assoziiert – ich rede nur von der Milzgröße, sonographisch ermittelt oder vom Patienten als Beschwerde wahrgenommen –, ist per se kein Parameter, der mir irgendetwas über den weiteren Krankheitsverlauf, über das Überleben und diese Dinge aussagt. Ich würde auch da Herrn Wörmann ein bisschen widersprechen. Wenn zum Beispiel in der COMFORT-I-Studie die Patienten systematisch, bevor sie Ruxolitinib bekommen haben, mit Hydroxycarbamid behandelt worden wären, dann hätte man dort durchaus möglicherweise eine Reduktion der Milzgröße in größerem Umfang gesehen, als es beobachtet wurde. Es haben aber nur 50 bzw., wie ich glaube, Anfang 60 Prozent diese antimyeloproliferative Substanz bekommen. Dass auch Hydroxycarbamid eine Verringerung der Milzgröße bei Patienten mit Myelofibrose macht, darüber brauchen wir uns hier nicht zu streiten.

Aber noch einmal: Wir glauben, dass die Reduktion der Milzgröße nur dann ein überzeugender Punkt wäre, wenn er mit einem überzeugenden Nachweis der PROs assoziiert ist – darüber kann man streiten, das haben wir auch schon getan – und natürlich vor allen Dingen auch mit dem weiteren Krankheitsverlauf, das heißt leukämische Transformation, der Möglichkeit dann auch, in nennenswertem Umfang die Patienten in den ungünstigen Stadien einer allogenen Stammzelltransplantation zuzuführen, und letztlich dem Überleben. Aber da besteht keine eindeutige Assoziation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Kurze Ergänzung nur: Es gibt in einer Publikation den Hinweis, dass die Milzgröße nicht mit der Lebensqualität korreliert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich überhaupt kein Widerspruch. Wir haben es hier oft genug gesagt: Es geht hier nicht um irgendwelche Laborkosmetik oder Bildkosmetik, auch beim Lungenkarzinom. Es geht darum, dass ein klinischer Benefit dabei herauskommt. Deswegen ohne Frage: Milzgröße alleine würde mir nicht reichen. Deswegen würde ich ein Medikament auch nicht einsetzen wollen. Da kann man sie vielleicht auch bestrahlen. Trotzdem: Es ist nicht so, dass nur die Milz verkleinert ist, sondern es gab in beiden unterschiedlichen Fragebögen einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität, der zum Teil ziemlich dramatisch war, zum Teil mindestens doppelt so hoch. Ich glaube, das Kriterium, dass Milzgröße plus objektiv messbarer Effekt plus klinischer Benefit kombiniert sind, ist schon gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie haben kurz erwähnt, dass Sie in dem spezifischen Krankheitsfragebogen, den Sie zur Lebensqualität einsetzen, das siebte Item nicht ausgewertet haben, Inaktivität. Können Sie bitte ganz kurz erläutern, warum? Das habe ich nicht so ganz verstanden. Es ist so, dass die Unterlagen dafür ausschließlich im Modul 5 sind, wenn ich das richtig verstanden habe, was Frau Wieseler gesagt hat. Es wäre die Frage: Wie gehen wir damit um? Vielleicht können Sie etwas zu dem Weglassen dieser vielleicht nicht unwichtigen Skala sagen, die die Fatigue darstellen soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bachhuber, bitte.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Die sieben Symptome im MFSAF-Fragebogen wurden separat, jedes für sich, ausgewertet. Meine Bemerkung vorhin bezog sich auf den Gesamtsymptomscore, den Total Symptom Score, TSS, in den nur sechs der sieben eingeflossen sind, nämlich alle außer Inaktivität. Das lag daran, dass in Absprache mit der EMA beschlossen wurde, dass Inaktivität eine Folge der Symptome ist und deshalb nicht in den Gesamtsymptomscore einfließen sollte.

Das Evidenzdossier ist in der Tat im Modul 5 eingereicht. Es gibt dazu keine Publikation. Es ist aber auch so, dass der Fragebogen nach der Studie weiterentwickelt wurde. Aktuell ist der bestvalidierte Fragebogen für die Myelofibrose der sogenannte MPN-SAF TSS, der wiederum eine Weiterentwicklung des MFSAF darstellt. Inwieweit für den MFSAF v2.0, den wir in der Studie verwendet haben, noch eine Publikation kommt, weiß ich leider nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Dazu vielleicht eine generelle Anmerkung. Ich denke, es ist für alle an dem Verfahren Beteiligten unerlässlich, dass diese Daten öffentlich verfügbar sind. Wenn wir über Ergebnisse von PROs diskutieren, über Ergebnisse von Fragebögen, insbesondere von neu entwickelten Fragebögen, dann ist es notwendig, dass die Validierungsdaten vollständig öffentlich verfügbar sind. Ich kann deshalb nur an Sie appellieren, dieses Dossier öffentlich verfügbar zu machen und nicht darüber zu entscheiden, ob Sie eine Publikation machen oder nicht. Dieses Dossier liegt Ihnen vor. Das können Sie öffentlich verfügbar machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Holler, bitte.

Herr Dr. Holler (Novartis): Ich verstehe absolut diesen Vorschlag. Wir nehmen das auch gerne mit. Wichtig, glaube ich, ist: Diesem Gremium, das die Entscheidung treffen soll, liegen auf jeden Fall alle Daten vor, die zur Beurteilung des Fragebogens und damit der Lebensqualitätswerte notwendig sind. Ich denke, das ist für dieses Verfahren erst einmal sehr wichtig. Wie gesagt, den anderen Punkt nehmen wir gerne mit. Es liegt leider aber nicht alles in unserer Hand. Das müssen wir im Unternehmen abstimmen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte eine Frage bezüglich des Auseinanderdriftens beim Overall Survival in der COMFORT I. Herr Wörmann hat vorhin gesagt, es könnte daran liegen, dass man, je früher man die Substanz einsetzt, sie desto früher noch Wirksamkeit im Overall Survival nach sich zieht. Jetzt stellt sich mir die Frage: Die Patientenpopulation war nicht extrem ho-

mogen bezüglich der Krankheitsdauer vorher. Auch die Milzgrößen waren sehr unterschiedlich. Das würde bedeuten, dass man, wenn man Ruxolitinib einsetzt, egal in welcher Krankheitsphase man ansetzt, immer einen Überlebensvorteil bei frühem Einsetzen sieht, auch wenn man in den ersten 24 Wochen, wo die Kurven noch parallel liefen, nichts sieht. Ich kann nicht ganz verstehen, warum genau nach Crossover oder kurz nach Crossover die Überlebenskurven auseinanderdriften und nicht schon vorher ein stetiges, langsames Auseinanderdriften zu beobachten gewesen wäre. 24 Wochen ist doch ein gewisser Zeitraum. Ist es tatsächlich so ein Langzeiteffekt, der in den ersten paar Wochen schon determiniert, was später passieren wird? Das ist eine Frage an die Kliniker.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was wir hier haben, ist sicher ein Späteffekt. Es sind relativ wenig Patienten, die frühzeitig versterben, was auch dem natürlichen Verlauf entspricht. Selbst im Kontrollarm gibt es eine relativ gute, lange Überlebenszeit von 70 bis 80 Prozent. Ich glaube schon, dass das passieren kann, zum Beispiel Beeinflussung der Fibrose als potenzieller Wirkmechanismus, am Anfang festgesetzt, der sich erst nach Jahren zeigt. Was ich deutlich machen wollte, ist, dass wir hier das übliche Crossover-Problem haben, wo wir eine Gruppe von Patienten haben, die nicht einfach Crossover bekommen hat, sondern es relativ spät bekommen hat. Das heißt, wir müssen wirklich Doppeleffekte anschauen. Das schwächt die Mortalitätsanalyse, weil wir wirklich zwei Sachen haben. Wir haben einmal Placebo oder Kontrolle gegen die Substanz selbst, und wir haben als zweiten verzerrenden Faktor frühe gegen späte Therapie. Dass am Anfang die Kurven nicht auseinandergehen, liegt in der Natur der Erkrankung. Man kann mit Ruxolitinib nicht kurzfristig den Tod verhindern, wenn jemand eine Infektion bekommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu, Frau Bachhuber.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Zum Auseinandergehen der Kurven bezüglich des Überlebensvorteils möchte ich noch ergänzen, dass gerade in der COMFORT-II-Studie am Anfang sehr viele Zensierungen vorlagen. Das lag daran, dass in einer frühen Version des Protokolls nicht vorgesehen war, dass die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens langfristig beobachtet werden. Das wurde erst später korrigiert. Deshalb lagen am Anfang sehr viele Zensierungen von Patienten vor, die lost to follow-up waren. Man hat später versucht, von diesen Patienten noch Daten zu bekommen. Gerade in der Dreieinhalbjahresanalyse der COMFORT-II-Studie wurden Daten von 15 Patienten aufgenommen, die zuvor lost to follow-up waren. Das waren fünf im Ruxolitinibarm und zehn im BAT-Arm. Durch die Aufnahme dieser fehlenden Daten konnte tatsächlich das Auseinandergehen der Kurven von Woche 96 zu Woche 72 verschoben werden. Auch das ist ein Hinweis, warum die Kurven erst so spät auseinandergehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ganz kurz noch einmal, weil Sie die COMFORT-II-Studie ansprechen. Ich beziehe mich auf die publizierten Daten in *Blood*. Da ist es in der Tat so, dass erst nach der Woche 96 die Kurven auseinandergehen. Es ist eine 2 : 1 randomisierte Studie, das heißt, die Gruppengrößen sind sehr unterschiedlich. Ich habe es vorhin schon

gesagt, Herr Mayer: Wenn wir in dieser Gruppe keine vernünftigen Daten haben, wie viel im Ruxolitinibarm transplantiert wurden und wie viele im Placeboarm oder im BAT-Arm, dann nähert sich der Kaffeesatzleserei, was wir betreiben, weil wir diese Daten nicht interpretieren können.

In dem anderen Punkt würde ich Ihnen widersprechen. Vielleicht habe ich Sie auch falsch verstanden. Wir haben bisher keine wirklich belastbaren Daten, dass Ruxolitinib neben der günstigen Wirkung auf die Milzgröße und das subjektive Befinden, auf die PROs, irgendetwas Definitives am Krankheitsverlauf der primären Myelofibrose im ungünstigen Stadium oder der Post-ET- oder der -PV-Myelofibrose verändert. Wir haben also aufgrund des Wirkungsmechanismus, der sich nur auf eine Subpopulation der malignen Zellen bezieht, keinen klaren Hinweis, dass die klonale Evolution, Weiterentwicklung zu einer leukämischen Transformation, durch diesen Wirkstoff wirklich in einer nennenswerten, für den Patienten sinnvollen Weise verzögert. Wenn wir diese Daten hätten, wäre unsere Bewertung völlig anders ausgefallen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da haben Sie mich tatsächlich falsch verstanden. Ich habe eine Frage ein bisschen provozierend an die Kliniker oder an Herrn Wörmann gestellt. Denn es hätte mich gewundert, dass eine chronische fibrosierende Erkrankung praktisch innerhalb ein paar Wochen determiniert, was später passiert. Es erschließt sich für mich nicht: Wenn über Jahre langsam eine Fibrose des Knochenmarks entsteht, warum sollte vorgegeben sein – nach 24 Wochen war die Auswertung, aber der 1 : 1-Crossover fand relativ früh statt, teilweise schon nach wenigen Wochen, wegen der symptomatischen Problematik –, dass nach einem kurzzeitigen Einfluss von Ruxolitinib die Fibrose in dieser kurzen Zeit nachhaltig für die Zukunft beeinflusst? Das war einfach meine Frage. Das widerspricht sich nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Die AkdÄ kritisiert in ihrer Stellungnahme – das ist jetzt eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer –, dass Sie keine detaillierten Langzeitdaten zur Sicherheit vorgelegt hätten. Könnten Sie dazu Stellung nehmen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bachhuber.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Wir haben in unserem Nutzendossier die aktuellen Daten vorgelegt. Insgesamt sehen wir nach drei Jahren keine Verschlechterung des Sicherheitsprofils, im Gegenteil: Wir konnten sogar sehen, dass, wenn man sich den Verlauf der Behandlung anschaut, die Inzidenzen neu auftretender unerwünschter Ereignisse sogar zurückgehen. Wir haben verschiedene Tabellen vorgelegt, wo man sieht, dass, wenn Patienten schon länger behandelt wurden, die Inzidenzen immer kleiner werden. Gerade was die schwerwiegenden Nebenwirkungen betrifft – das sind insbesondere Anämien und Thrombozytopenie –, so konnten wir sehen, dass die besonders am Anfang auftreten. Gerade bei der Anämie gibt es bezüglich des Hämoglobins einen Nadir zwischen Woche 8 und 12, der sich dann auf einem Niveau stabilisiert, das zwar niedriger ist als das Ausgangsniveau, aber höher als der Nadir. Auch bei den Thrombozytenzahlen pendelt sich das alles auf ein stabiles Niveau ein. Das sind Dinge, die wir schon frühzeitig gesehen haben und die sich nach drei Jahren bestä-

tigt haben. Somit denken wir, dass sich das Sicherheitsprofil nicht entscheidend geändert hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an die AkdÄ. Sie hatten dieses Thema adressiert. Könnten Sie Ihre Kritik spezifizieren?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe es vorhin schon angesprochen. Wir hatten den Eindruck, dass auch in der IQWiG-Bewertung beide Komponenten nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Wir können bei dieser Erkrankung nicht zwischen Treatment Associated und Nebenwirkung der Substanz unterscheiden. Für uns waren die Auswertungen zu den Nebenwirkungen nicht so umfassend, wie sie dargestellt wurden. Gerade vor dem Hintergrund – auch das hatte ich bereits gesagt –, dass hämatopoetische Wachstumsfaktoren aufgrund des Wirkungsmechanismus möglicherweise nicht so wirken und die Patienten bei einer Anämie zum Beispiel erhöhten Transfusionsbedarf haben, der dann wiederum zu einer Hämosiderose führt, waren die uns vorliegenden Daten, die wir in der Kürze der Zeit – das darf ich immer wieder ergänzen, in den drei Wochen – auswerten konnten, für uns nicht schlüssig hinsichtlich der Nebenwirkungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine weitere Rückfrage, Herr Möhler.

Herr Möhler: Die AkdÄ zitiert auch das Ruxolitinin-Entzugssyndrom. Ich würde gerne von der Firma hören, ob das mit der EMA diskutiert wurde, ob das in die Fachinformation Eingang gefunden hat. Vielleicht kann Herr LeCoutre aus seiner Praxis berichten, ob das in der Versorgung Relevanz hat.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Die Entzugserscheinungen sind tatsächlich in der Fachinformation verankert. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten, die die Behandlung abrupt absetzen, gerade wenn zusätzlich eine interkurrente Erkrankung vorliegt, eine Erhöhung der Symptomlast vorliegen kann. Das ist bisher in dem Sinne noch nicht bewiesen, sondern es kann auch möglich sein, dass es hier zu einer subjektiv stärkeren Wahrnehmung der Symptome kommt, da die Patienten mitunter lange Zeit keine Symptome hatten und die Symptome plötzlich wieder einsetzen. Aber aktuell können wir noch nicht sagen, dass es sich tatsächlich um Entzugserscheinungen handelt. Deshalb steht es als Vorsichtsmaßnahme in der Fachinformation. Es wird empfohlen, bei den Patienten, die die Behandlung unterbrechen sollen, die Behandlung langsam auszuschleichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr LeCoutre zur klinischen Relevanz.

Herr Dr. LeCoutre (DGHO): Ich möchte grundsätzlich bemerken, dass es bei diesen Substanzen, die wir immer häufiger in der Hämatologie benutzen, oral einzunehmende Substanzen über einen längeren Zeitraum, gerade bei Erkrankungen, über die wir sprechen, die chronisch verlaufen, aus meiner Sicht gegenwärtig noch nicht gut gelingt, Langzeittoxizitäten in Studien zu erfassen. Das müssen wir alle verbessern. Aus meiner Sicht ist Ruxolitinin die einzige Substanz, wo es eine klare Empfehlung gibt, die Therapie nicht abrupt abzusetzen,

sondern langsam auszuschleichen, aufgrund der Probleme, die wir gerade diskutieren. Das ist deshalb schwierig, weil es Patienten gibt, die mit akuten Problemen gelegentlich in einem anderen Krankenhaus als dem versorgenden hämatologischen Krankenhaus oder der versorgenden hämatologischen Einheit vorstellig werden. Dort wird sehr schnell die Substanz abgesetzt, und es kommt zu diesem Absetzphänomen. Das ist etwas, was durch Aufklärung sicherlich verbessert werden muss. Ich kann die Zahlen nicht genau angeben. Wir haben in wenigen Fällen diese Beobachtung gemacht. In den Studien COMFORT I und COMFORT II sind diese Phänomene nicht in diesem Umfang beschrieben worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf die Mortalitätsdaten zurückkommen. Wir haben in der Bewertung viele der Punkte, die eben angesprochen wurden, diskutiert, also auch die Tatsache, dass sich die Kurven am Anfang überhaupt nicht trennen. Dann ist es natürlich schwierig, wie Herr Wörmann beschreibt, sich vorzustellen, warum nach einem Crossover trotzdem die Kurven auseinandergehen. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass es in der Kaplan-Meier-Kurve phasenweise in beiden Gruppen Plateaus gibt, wo sich über Wochen nichts tut. Auch das ist etwas, was uns gewundert hat. Nichtsdestotrotz haben wir in den Kaplan-Meier-Kurven diesen Effekt gesehen. Deshalb von unserer Seite ganz klar: lediglich dieser Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Da unterscheiden wir uns ganz deutlich von der Einschätzung, die Herr Holler vorgetragen hat, dass es einen Beleg für eine Halbierung des Mortalitätsrisikos gebe. Wir wären vorsichtiger in der Aussage, was die Mortalität angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Zu dem Punkt Langzeiteinsatz. Es gibt von Tefferi die Arbeit, wo er sehr genau beschreibt, wie hoch bei den ersten behandelten Patienten die Abbruchrate ist: nach drei Jahren über 90 Prozent der Patienten wegen nicht mehr vorliegender Effizienz oder wegen Nebenwirkungen abgesetzt. Es gab nach einem Jahr schon eine hohe Abbruchrate. Das ist kein Krankenhaus am Rande der Stadt, sondern das ist eine Klinik, die weiß, wie man mit den Patienten umgeht. Da ist einfach eine Diskrepanz zu den beiden COMFORT-Studien. Ich glaube, man muss das ernst nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine Frage zur Validierung des MFSAF-Fragebogens. Mir ist noch nicht ganz klar: Wann lagen die Unterlagen vor? Denn das IQWiG hat gesagt, Frau Wieseler gerade eben, dass die Validierung im Modul 5 dargestellt war. Hatte die FB Med die zur ersten Nutzenbewertung nicht, ist das erst später publiziert worden? Ich kann mich erinnern, dass in der Nutzenbewertung der FB Med noch von einem fraglich validierten Endpunkt gesprochen worden ist und nicht alles vorlag, um das beurteilen zu können. Ich würde gerne wissen wollen, worauf diese Diskrepanz zurückzuführen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Hilf.

Herr Dr. Hilf (Novartis): Wenn ich Ihre Anmerkung richtig verstanden habe, dann haben Sie gefragt, wann das MFSAF-Dossier eingereicht wurde. Es ist mit dem Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Für dieses zweite Dossier?

Herr Dr. Hilf (Novartis): Ja.

(Dr. Mayer: Okay, danke!)

Es ist auch davor schon eingereicht worden. Bei der ersten Bewertung ist das MFSAF-Dossier nachgereicht worden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Beim zweiten Dossier ist es direkt mit dem Dossier eingereicht worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage, wahrscheinlich nicht an Sie adressiert: Konnte das für die erste Entscheidung noch berücksichtigt werden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war die Basis für den geringen Zusatznutzen. Das haben wir daraus gezogen.

(Herr Dr. Mayer: Alles klar, danke!)

Weitere Fragen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Eine Frage noch zu dem EORTC. Da haben Sie mit der Stellungnahme die von Ihnen schon angesprochene Auswertung nachgereicht, in der Sie fehlende Werte ersetzt haben. Das haben Sie ausschließlich für die Funktionsskalen gemacht, nicht für die Symptomskalen. Gibt es dafür einen Grund?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Die Beschränkung auf diesen Teil der Skalen hat sich darauf fokussiert, dass wir zur Lebensqualität etwas sagen wollten und die Frage der Symptome an anderer Stelle abgehandelt haben. Wegen der Kürze der Zeit haben wir uns darauf beschränkt, weil es zusätzliche Auswertungen waren, die mit entsprechenden Ressourcen abgebildet werden müssen.

Frau Dr. Wieseler: Grundsätzlich ist es üblich, einen Fragebogen vollständig auszuwerten, obwohl dieser andere Fragebogen vorliegt. Insbesondere wegen der Tatsache, dass das ein neuer, gerade validierter Fragebogen ist, wäre es natürlich wertvoll, die Konsistenz von Ergebnissen zur Symptomatik zu prüfen. Insofern wäre es schon sinnvoll gewesen, auch die Symptomskalen auszuwerten.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Ja, da kann ich nicht widersprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, Gelegenheit geben, aus seiner Sicht den heutigen Verlauf zusammenfassend darzustellen. Dann können wir die Anhörung schließen. Bitte schön, Herr Dr. Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Danke schön, Herr Hecken. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Diskussion. Was mir wichtig ist, hier nochmals zu adressieren, ist zum einen das Thema Mortalität. Wir haben hier zwei randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien vorliegen, die beide sehr konsistente Ergebnisse liefern. Wir haben über Mortalität diskutiert und darüber, wie die Daten zu interpretieren sind, welche Mechanismen dahinterstehen könnten. Das sind alles, denke ich, wichtige Fragen und Diskussionen. Fakt ist definitiv, dass in beiden Studien Mortalitätsdaten erhoben wurden. Wir haben an verschiedenen Messpunkten einen statistisch signifikanten Vorteil von Ruxolitinib gemessen. Ich glaube, das ist etwas, was ein sehr wichtiger Aspekt im Rahmen dieser Bewertung ist. – Damit möchte ich das Mortalitätsthema abschließen.

Vielleicht noch zwei Bemerkungen zum Thema Symptomatik und zur Lebensqualität. Wir haben das Thema intensiv diskutiert: Wie valide sind die Fragebögen? Ich denke, hier ist einige Arbeit geleistet worden. Die Unterlagen liegen diesem Gremium vor. Wir haben in nahezu allen Dimensionen deutliche Vorteile für Ruxolitinib in den zwei klinischen Studien messen können. Ich denke, auch das ist ein wichtiger Aspekt, der hierbei Berücksichtigung finden kann und muss.

Deswegen ist aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ruxolitinib gerechtfertigt. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Holler. – Ich blicke in die Runde. Weitere Wortmeldungen, Anmerkungen, Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Dann bedanke ich mich für Ihr Erscheinen, für die fruchtbare Diskussion. Wir werden das bei der Entscheidung zu wägen und zu berücksichtigen haben. Bis zum nächsten Mal! Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.06 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2013-B-128 Ruxolitinib

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27.01.2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	156
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	156
Systematische Recherche:	156
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	157
Cochrane Reviews	158
Systematische Reviews	161
Leitlinien	163
Primärstudien	198
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	205
Literatur:	209

1. Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

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

2. Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel: s. Unterlage zur Beratung in der Arbeitsgruppe Übersicht zweckmäßige Vergleichstherapie, Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

3. Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Myelofibrose, Splenomegalie, Polycythemia Vera, Thrombocythemie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken),

MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, DGHO-Onkopedia, NCCN, NCI, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 253 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 49 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

- **IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse**

<p>G-BA, 2013: 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 [16]</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Vergleich:</u> Ruxolitinib vs. Kontrolle (Placebo bzw. BAT)</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens:</u></p> <p>Geringer Zusatznutzen.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Cochrane Reviews**

<p>Squizzato et al. (2008): Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. [14]</p>	<p>1. Fragestellung: To quantify the benefit and harm of antiplatelet drugs for long-term primary and secondary prophylaxis of arterial and venous thrombotic events in patients with polycythaemia vera or essential thrombocythaemia.</p>
	<p>2. Methodik:</p> <p>Population: Patienten mit einer Polycythaemia vera oder einer essentiellen Thrombozythämie</p> <p>Intervention: Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol)</p> <p>Komparator: Placebo oder Nichtbehandlung</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität durch arterielle und venöse thrombozytische Störungen, tödliche Blutungen • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Jedes tödliche oder nicht-tödliche arterielle und venöse thrombozytische Störung, jedes Mikrozirkulations-Ereignis, jede flüchtige neurologische und okuläre Manifestation, schwere und nicht-schwere Blutungen, Gesamtmortalität, allgemeine unerwünschte Ereignisse. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2007.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs mit N= 630 Patienten</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Keine ausreichenden Daten für eine time-to-event Datenanalyse, für sowohl den definierten primären als den sekundären Endpunkten. Daher beruht die durchgeführte Metaanalyse auf vier Hauptendpunkten (einzelne binäre Endpunkte). • Numerische, jedoch nicht stat. signifikante, Vorteile unter einer Therapie mit Aspirin gegenüber Placebo hinsichtlich des Risikos eine tödliche thrombozytische Störung zu erleiden (OR: 0.20; 95%KI: 0.03-1.14 / 19/1000 tödliche thrombozytische Störungen können unter Aspiringabe verhindert werden; 95%KI: 0-40). Gleichzeitig erhöhte eine Aspiringabe nicht das Risiko auf ein schweres Blutungsereignis (OR: 0.99; 95%KI: 0.23-4.36).

	<p><i>Hinweis: Diese Studien beziehen sich nur auf Patienten mit einer Polycythaemia Vera, es wurden keine Studien zu Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie identifiziert.</i></p> <p>4. <u>Fazit der Autoren</u>: The available evidence suggests that the use of aspirin is associated with a statistically non-significant reduction in the risk of fatal thrombotic events, without an increased risk of major bleeding, when compared with no treatment in patients with polycythaemia vera who have no clear indication or contraindication to aspirin therapy.</p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein eingeschränkte Analysemöglichkeiten durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenig Studien ○ Studien nur zu einem Krankheitsbild
<p>Squizzato et al. (2013): Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia [15]</p> <p><i>Hinweis: Update des CC aus dem Jahr 2008!</i></p>	<p>1. Fragestellung: To quantify the benefit and harm of antiplatelet drugs for long-term primary and secondary prophylaxis of arterial and venous thrombotic events in patients with polycythaemia vera or essential thrombocythaemia.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult (age ≥18 years) participants with polycythaemia vera or essential thrombocythaemia, diagnosed by established international criteria (e.g. World Health Organization (WHO), Polycythaemia Vera Study Group (PVSG)).</p> <p>Intervention: Antiplatelet drug (e.g. aspirin, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole, prasugrel, ticagrelor)</p> <p>Komparator: Placebo or no treatment for at least 6 months.</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte</u>: Mortalität durch arterielle und venöse thrombozytische Störungen, tödliche Blutungen • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Jedes tödliche oder nicht-tödliche arterielle und venöse thrombozytische Störung, jedes Mikrozirkulations-Ereignis, jede flüchtige neurologische und okuläre Manifestation, schwere und nicht-schwere Blutungen, Gesamtmortalität, allgemeine unerwünschte Ereignisse. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2012.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs mit N=</p>

	630 Patienten. Es wurden keine neuen Studien identifiziert.
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Note:</u> Only two RCTs were finally included in this systematic review (GISP 1997; ECLAP 2004). Both studies included only participants with polycythaemia vera, and in both trials, the administered antiplatelet drug was aspirin given at low dose. We did not find and therefore did not include any new studies in our update search. An ongoing study, which was potentially eligible, was identified from a search of the online trial registry.</p> <p><u>Ergebnisse wie in Squizzato et al. 2008:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Published data from both studies were insufficient for a time-to-event data analysis and for some of the primary and secondary outcomes that we planned. • The use of low-dose aspirin, compared with placebo, was associated with a lower risk of fatal thrombotic events (although this benefit was not statistically significant (OR 0.20, 95% CI 0.03 to 1.14; P = 0.07). • No data on mortality from bleeding episodes were available. A non-significant benefit of aspirin was shown for all-cause mortality (OR 0.46, 95% CI 0.21 to 1.01; P = 0.05). • No increase in the risk of major bleeding was reported in participants taking aspirin compared with those given placebo (OR 0.99, 95% CI 0.23 to 4.36; P = 0.99), and a non-significant increase with aspirin treatment was shown for minor bleeding (OR 1.85, 95% CI 0.90 to 3.79; P = 0.09). • No published studies have reported findings in participants with essential thrombocythaemia or in the study of other antiplatelet drugs.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>For patients with polycythaemia vera who have no clear indication or contraindication to aspirin therapy, available evidence suggests that the use of low-dose aspirin, when compared with no treatment, is associated with a statistically non-significant reduction in the risk of fatal thrombotic events and all-cause mortality, without an increased risk of major bleeding.</i></p> <p>5. Anmerkungen: siehe Squizzato et al. 2008</p>

- **Systematische Reviews**

<p>Gu et al. 2013: Ruxolitinib for myelofibrosis [5]</p>	<p>4. Fragestellung: To assess the beneficial and harmful effects of ruxolitinib patients with myelofibrosis (MF).</p>
	<p>5. Methodik:</p> <p>Population: Patients with myelofibrosis (MF) (patients with intermediate risk, high risk or not determined MF, including PMF, post-PV MF and post-ET MF)</p> <p>Intervention: Ruxolitinib</p> <p>Komparator: Placebo or the best available therapy</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> The primary outcome measures were: i) the proportion of patients that had a reduction in spleen volume of $\geq 35\%$ at 24 weeks; ii) the proportion of patients that had a reduction in spleen volume of $\geq 35\%$ at 48 weeks. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> i) overall survival rate; ii) all adverse events, including non-haematological and haematological adverse events, serious adverse events, necessary dose reductions or interruptions and treatment discontinuations. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Cochrane databases, PubMed and Embase were searched for studies published up to October 2012.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Two trials randomised 528 patients.</p>
	<p>6. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Note:</u> The present study aimed to perform analyses on the following subgroups: i) MF type (PMF, post-PV MF or post-ET MF). <u>BUT:</u> Subgroup or sensitivity analyses were not conducted in the present study due to the lack of sufficient trial numbers.</p> <p>It was not possible to perform meta-analysis as the two studies included had different comparison interventions and were not groupable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Compared with the placebo,</u> ruxolitinib had a significant beneficial effect on the proportion of patients that had a reduction in spleen volume of $\geq 35\%$ at 24 weeks [OR: 109.78; 95% CI: 14.97-804.78] or an increased overall survival rate (OR: 2.02; 95% CI, 0.99-4.12).

	<ul style="list-style-type: none"> • Ruxolitinib significantly increased the risk of several non-haematological or haematological adverse events, but not the risk of treatment discontinuations (OR: 1.04; 95% CI, 0.50-2.14). • <u>Compared with the best available therapy (nicht definiert)</u>, ruxolitinib had a significant beneficial effect on the proportion of patients that had a reduction in spleen volume of $\geq 35\%$ at 24 (OR: 68.45; 95% CI, 4.15-1129.19) or 48 weeks (OR: 56.20; 95%CI, 3.40-928.67). • Ruxolitinib significantly increased the risk of several non-haematological adverse events, serious adverse events and dose reductions or interruptions (OR: 9.60; 95% CI, 4.66-19.81), but not the risk of treatment discontinuations (OR: 1.54; 95% CI, 0.48-4.97).
	<p>7. <u>Fazit der Autoren:</u></p> <p>In conclusion, based on the trials included in the present study, the use of ruxolitinib is beneficial in the treatment of MF.</p> <p>8. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the two randomised controlled trials on ruxolitinib in MF, the method to generate randomisation sequences was not stated, concealment of randomisation was not mentioned, information on blinding was not available in one study, the total number of included patients was small, follow-up was insufficient and no data were obtained on changes in marrow fibrosis or the JAK2V617F allele burden. A potential bias existed due to the limitations of the search strategy in the present study.

- Leitlinien

Empfehlung zur Therapie der Polycythaemia Vera (PV)	
DGHO (2010): Polycythaemia Vera (PV) [5]	Fragestellung: Therapieempfehlung zur Indikation der Polycythaemia Vera (PV)
	Methodik: Keine Information zum Erstellungsprozess (systematische Suche, Konsensprozess und Literaturbewertung) angegeben.
	<p>A) Kurative Therapie: Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzellentransplantation</p> <p>Voraussetzung: Ersterkrankungsalter < 35 a, HLA-kompatibler Geschwisterspender</p> <p>B) Palliative/Symptomatische Therapie</p> <p>Senkung des Thromboembolierisikos: bestmögliche Einstellung der Blutwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>allgemeine Maßnahmen:</u> Gewichtsnormalisierung, Bewegung, Vermeidung von Exsiccose und langem Sitzen, Reisekompressionsstrümpfe, effektive Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Information über Thrombose-Frühsymptome • Aderlass (/Erythrozytapherese) • ASS (Thrombozytenaggregationshemmung – grundsätzlich: alle Patienten & alle Stadien) <p>Bei zunehmend progredienter Erkrankung/Thromboembolierisiko/ Symptomatik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytoreduktive Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Standardtherapie: Hydroxycarbamid (= Hydroxyurea) ○ bei Versagen/Unverträglichkeit: Anagrelid / (Jak2-Inhibitoren - in Studien) für alle Altersgruppen < 40 a auch: (Peg)Interferon α, > 75 a auch: Busulfan / P³² / (Pipobroman) <p>Einzelfälle mit Splenomegalie-bedingten Problemen im späten Krankheitsstadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzbestrahlung, Splenektomie (hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko)
European Leu-	Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Polycytha-

kemiaNet: Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms (2011): Critical Concepts and Management Recommendations [2]	emia Vera (PV)
	<p>Methodik: Keine Information zum Erstellungsprozess (systematische Suche, Konsensprozess und Literaturbewertung) angegeben.</p> <p>Goal of therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • avoid first occurrence and/or recurrence of thrombotic and bleeding complications • minimize the risk of acute leukemia and post-PV myelofibrosis • control systemic symptoms, treat complications (thrombosis, hemorrhage) • manage risk situations (eg pregnancy, surgery) <p>All patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • aggressive management for cardiovascular risk factors, smoking cessation • phlebotomy to maintain the hematocrit at less than 45% <p>and</p> <ul style="list-style-type: none"> • low-dose Aspirin (until/unless major bleeding, intolerable side effects, allergy, intolerance) <p>Cytoreductive therapy</p> <p>high-risk patients and patients with poor tolerance of phlebotomy or frequent phlebotomy requirement, symptomatic or progressive splenomegaly, severe disease-related symptoms, platelet counts greater than $1500 \times 10^9/L$, progressive leukocytosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • first-line at any age: Hydroxyurea or Interferon α (Hydroxyurea should be used with caution in patients < 40 a) <p>> 70 a: Busulfan may be considered</p> <ul style="list-style-type: none"> • second-line: <ul style="list-style-type: none"> ○ Interferon α (nonleukemogenic) or Hydroxyurea ○ in patients with short life expectancy: Pipobroman, Busulfan, P.
National Cancer Institute (2011):	Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Polycythemia Vera

Polycythemia
Vera [1]

Methodik:

The PDQ editorial boards use a formal ranking system of levels of evidence to help the reader judge the strength of evidence linked to the reported results of a therapeutic strategy. For any given therapy, results can be ranked on each of the following two scales: (1) strength of the study design and (2) strength of the endpoints. Together, the two rankings give an idea of the overall level of evidence. Depending on perspective, different expert panels, professional organizations, or individual physicians may use different cut points of overall strength of evidence in formulating therapeutic guidelines or in taking action; however, a formal description of the level of evidence provides a uniform framework for the data, leading to specific recommendations.

Ranking system:

1. *Randomized controlled clinical trials.*

- i. *i. Double-blinded.*
- ii. *ii. Nonblinded treatment delivery.*

2. *Nonrandomized controlled clinical trials.*

3. *Case series.*

- i. *Population-based, consecutive series.*
- ii. *Consecutive cases (not population-based).*
- iii. *Nonconsecutive cases.*

1. Phlebotomy (intermittent, chronic phlebotomy)

aim: maintain hematocrit in ♂ < 45%, in ♀: maybe lower (e.g. < 40%
- no empiric data to confirm this recommendation)

complications: progressive / extreme thrombocytosis, symptoms of chronic iron deficiency: i.e. pica, angular stomatitis, glossitis.

[Antihistamines to control pruritus]

	<p>2. Hydroxyurea (alone or with phlebotomy)</p> <p>many clinicians use hydroxyurea for patients who require cytoreductive therapy that is caused by massive splenomegaly, a high phlebotomy requirement, or excessive thrombocytosis.</p> <p>3. (pegylated) Interferon α</p> <p>Pooled analysis of 16 trials: avoidance of phlebotomy in 50% of patients, marked reduction of splenomegaly in 80% of patients, no cases of acute leukemia [Level of evidence: 3iiiDiv]. Problems: cost, side effects, i.v. administration</p> <p>⇒ treatment with (peg)interferon is considered for patients < 50 years (more likely to tolerate the side effects and benefit from a lack of transformation to leukemia) who are poorly compliant with phlebotomy or issues of massive splenomegaly, leukocytosis, or thrombocytosis supervene, while hydroxyurea is considered for patients > 50 years.</p> <p>4. Chlorambucil or Busulfan</p> <p>may rarely be required, especially if Interferon or Hydroxyurea are not tolerated, as is often seen in patients older than 70 years: The PV Study Group randomly assigned more than 400 patients to phlebotomy (target hematocrit < 45), P^{32} (radioisotope phosphorous³², 2.7 mg/m² i.v. every 12 weeks as needed), or Chlorambucil (10 mg/d for 6 weeks, then given daily on alternate months). Median survival for the phlebotomy group (13.9 years [a]) and the P^{32} group (11.8 a) was significantly better than that of the Chlorambucil group (8.9 a), primarily because of excessive late deaths from leukemia or other hematologic malignancies. [Level of evidence: 1iiA]</p> <p>5. Low-dose ASS</p> <p>≤ 100 mg daily, unless contraindicated by major bleeding or gastric intolerance</p> <p>Cochrane review of two randomized studies: reduction of fatal thrombotic events (not statistically significant, OR = 0.20; 95% CI, 0.03-1.14).</p>
<p>Nordic MPD Study Group (2008): Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with poly-</p>	<p>Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Essentiellen Thrombozythämie (ET)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>The Nordic study group on myeloproliferative disorders (NMPD) is a pan-Nordic organisation that has conducted Nordic clinical trials since</p>

cythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. [11]

2001. NMPD decided in 2006 to write new guidelines, based on already existing national guidelines from the Nordic countries, Italy and Great Britain. The first version was published in 2007. The aim has been to write a document that can be used in all Nordic countries. We have strived to use evidence-based medicine, i.e the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions on our recommendations. However, it should be stressed that few randomized controlled trials exist in the MPDs to support decision-making for individual patients. The guidelines are written for health professionals with a speciality or interest in haematology. They have now been updated in 2008, incorporating the new diagnostic criteria established by the World Health Organization.

Grading system:

A) Levels of evidence

Level	Type of evidence
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports and/or clinical experiences of respected authorities

B) Grades of recommendation

Grade	Evidence level	Recommendation
A	Ia, Ib	Required: At least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation
B	IIa, IIb, III	Required: Availability of well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation
C	IV	Required: Evidence obtained from expert committee reports or opinions and /or clinical experiences of respected authorities. Indicates absence of directly applicable studies of good quality

Choice of cytoreductive therapy in PV (Recommendations):

- **HU:**
 - Hydroxyurea is recommended as one first-line cytoreductive therapy in PV (**Grade A recommendation, evidence level Ib**). *Note: HU is not recommended during pregnancy*
 - The concern for leukaemia transformation with long term HU treatment and the recent favourable results of IFN treatment with a reduction in JAK2 allele burden makes IFN the drug of choice in PV, especially in younger patients. The use of HU should therefore be limited in patients below 60 years (**Grade C recommendation, evidence level IV**).

	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon-alpha: <ul style="list-style-type: none"> ○ IFN-α is theoretically superior for treating PV as it is effective in controlling proliferation of all cell lineages and there is no risk of leukemogenesis. Molecular remissions can be achieved with IFN. It is most likely to be tolerated in patients below 60 years for whom it is recommended. Pegylated forms of IFN seem equally effective as conventional IFN (Grade B recommendation, evidence level III). ○ Since the median time to clinical response to interferon is long, patients with platelet values >1500 or with a vascular complication (demanding prompt lowering of platelet values) should receive hydroxyurea as initial therapy, and later on be switched to interferon. • Anagrelide: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anagrelide may be used to control thrombocytosis in PV patients that cannot tolerate or do not respond to IFN or HU, and when HU is considered a less suitable alternative due to a concern for an increased leukemic risk (Grade C recommendation, evidence level IV). • Combination therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ In clinical practice where it is sometimes difficult to reach the desired treatment goal due to side effects of single agents, combination therapy with HU and anagrelide, IFN and anagrelide, or HU and IFN may have advantages since side effects can be reduced with retained or improved clinical efficacy. However, no studies of such combinations have yet been published. • Busulfan: <ul style="list-style-type: none"> ○ Low dose <i>intermittent</i> busulfan is more efficacious in controlling PV than 32P (Grade A recommendation, evidence level Ib). ○ Since busulfan is an alkylating agent it should be reserved for patients 75 years or older, or for patients not tolerating HU, IFN or anagrelide (Grade B recommendation, evidence level III) • Radioactive phosphorus (32P): <ul style="list-style-type: none"> ○ 32P is effective in PV, but less so than <i>intermittent</i> busulfan. Since it increases the leukaemic transformation rate its use should be limited to patients older than 75 years (Grade A recommendation, evidence level Ib)
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Non-recommended therapeutic options in PV</p> <p>Imatinib, Pipobroman, Chlorambucil.</p>
<p>Empfehlung zur Therapie der Essentiellen Thrombozythämie (ET)</p>	
<p>DGHO (2010): Essentielle Thrombozythämie (ET) [12]</p>	<p>Fragestellung: Therapieempfehlung zur Indikation der Essentiellen Thrombozythämie (ET)</p>
	<p>Methodik: Keine Information zum Erstellungsprozess (systematische Suche, Konsensprozess und Literaturbewertung) angegeben.</p>
	<p>A) Kurative Therapie: nicht bekannt</p> <p>B) Palliative/Symptomatische Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Senkung des Thromboembolierisikos: Alle Patienten & Stadien: bestmögliche Einstellung der Blutwerte, allgemeine Maßnahmen (s.o.: PV) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Niedrigrisiko-Patienten:</u> Sorgfältige Überwachung (Nutzen von ASS / zytoreduktiver Therapie nicht durch prospekt. Studien gesichert) ○ <u>Intermediärrisiko-Patienten:</u> Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS ○ <u>Hochrisiko-Patienten:</u> < 60 a: Hydroxycarbamid (cave: Neoplasierisiko) / Anagrelid / (Peg)Interferon α; > 60 a: Hydroxycarbamid / Zweitlinie: Anagrelid.
<p>European LeukemiaNet Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms (2011): Critical Concepts and Management Recommendations. [2]</p>	<p>Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Essentiellen Thrombozythämie (ET)</p>
	<p>Methodik: Keine Information zum Erstellungsprozess (systematische Suche, Konsensprozess und Literaturbewertung) angegeben.</p>
	<p>Goal of therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • avoid first occurrence and/or recurrence of thrombotic and bleeding complications (vgl. = PV) • minimize the risk of acute leukemia and post-ET myelofibrosis • control systemic symptoms, treat complications (thrombosis, hemorrhage) • manage risk situations (eg pregnancy, surgery). <p>All patients</p>

	<ul style="list-style-type: none"> aggressive management for cardiovascular risk factors, smoking cessation. low-dose ASS if microvascular disturbances are present. <p>Cytoreductive therapy</p> <p>high-risk patients and patients with a platelet count greater than $1500 \times 10^9/L$ (risk factor for bleeding):</p> <ul style="list-style-type: none"> first-line: at any age: Hydroxyurea (should be used with caution in patients < 40 a). second-line: Anagrelid (or Interferon α): nonleukemogenic-patients receiving > 1 cytotoxic agent: higher risk of developing acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome in patients with short life expectancy: Pipobroman, Busulfan, P.
<p>National Cancer Institute (2011): Essential Thrombocytopenia [10]</p>	<p>Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Essential Thrombocytopenia.</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>The PDQ editorial boards use a formal ranking system of levels of evidence to help the reader judge the strength of evidence linked to the reported results of a therapeutic strategy. For any given therapy, results can be ranked on each of the following two scales: (1) strength of the study design and (2) strength of the endpoints. Together, the two rankings give an idea of the overall level of evidence. Depending on perspective, different expert panels, professional organizations, or individual physicians may use different cut points of overall strength of evidence in formulating therapeutic guidelines or in taking action; however, a formal description of the level of evidence provides a uniform framework for the data, leading to specific recommendations.</p> <p><u>Ranking system:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Randomized controlled clinical trials.</i> <ol style="list-style-type: none"> <i>Double-blinded.</i> <i>Nonblinded treatment delivery.</i> <i>Nonrandomized controlled clinical trials.</i> <i>Case series.</i> <ol style="list-style-type: none"> <i>Population-based, consecutive series.</i> <i>Consecutive cases (not population-based).</i>

	<p><i>iii. Nonconsecutive cases.</i></p> <p><u>1. No treatment, unless complications develop</u></p> <p>Low-risk-Patients (< 60 a, platelet count < 1500 × 10⁹/L, asymptomatic)</p> <p>Case-controlled observational study (65 low-risk patients (< 60 a, platelet count < 1500 × 10⁹/L, no history of thrombosis / hemorrhage): thrombotic risk (1.91 cases / 100 patient years [py]) and hemorrhagic risk (1.12 cases / 100 py) not increased over the normal controls. Retrospective review (300 low-risk patients (≤ 60 a, no prior thrombotic episodes): benefit for antiplatelet agents in reducing venous thrombosis in JAK2-positive patients and in reducing arterial thrombosis in patients with cardiovascular risk factors.</p> <p><u>2. Hydroxyurea</u></p> <p>Hydroxyurea (titrated to attain a platelet count < 600,000/mm³, control group: no therapy) was found to be effective in preventing thrombotic episodes (4% vs. 24%) in patients with a high risk of thrombosis. [Level of evidence: 1iiDiv]</p> <p>A retrospective analysis of this trial found that antiplatelet drugs had no significant influence on the outcome.</p> <p><u>3. (pegylated) Interferon α</u></p> <p><u>4. Anagrelide</u></p> <p>Prospective randomized trial (809 patients) compared hydroxyurea + aspirin vs anagrelide + aspirin: platelet-lowering effect equivalent, significantly more thrombotic and hemorrhagic events (HR = 1.57, P = 0.03) and more myelofibrosis (HR = 2.92, P = 0.01) in the anagrelide group. No differences were seen for myelodysplasia or acute leukemia. [Level of evidence: 1iiA]</p>
Empfehlung zur Therapie der Primären Myelofibrose (PMF)	
<p>DGHO (2010): Primäre Myelofibrose (PMF) [4]</p>	<p>Fragestellung: Therapieempfehlungen zu der Indikation der Primären Myelofibrose (PMF)</p> <p>Methodik: Keine Information zum Erstellungsprozess (systematische Suche, Konsensprozess und Literaturbewertung) angegeben.</p> <p>A) Kurative Therapie (Alter max. 70 a):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogene Stammzellentransplantation (SZT) (Mortalität bis 20% ⇒ Risikostratifizierung !) im Rahmen von Studien: autologe SZT (fehlender Spender bei jüngeren Patienten)

B) Palliative/Symptomatische Therapie

Niedrigrisiko-Patienten & Intermediärrisiko-Patienten 1 ohne klinische Probleme: watch & wait / entsprechende Studie

- Intermediärrisiko-Patienten 2 & Hochrisiko-Patienten:

- **1. Kontrolle einer Hyperproliferation**

- ❖ zytoreduktive Therapie:(Effekt auf Lebenserwartung nicht durch prospektive randomisierte Studien gesichert,

Standard: Hydroxycarbamid (Beobachtungen: günstige Auswirkungen auf Progression, Anämie & Lebensqualität)

Alternativ: Interferon α , Imatinib, bei prominenter Thrombozythämie: Anagrelid

- **2. Patienten mit therapiebedürftiger Anämie und/oder Thrombozytopenie**

- ❖ Bluttransfusion

Erläuterungen: Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie werden insbesondere bei zusätzlicher Autoimmun-hämolyse (niedriges Haptoglobin und evtl. positiver Coombs-Test) häufig mit Erfolg Kortikosteroide eingesetzt. Dosierung initial 0,5 mg pro kg Körpergewicht über 3 Wochen, dann Reduktion, nur bei Erfolg Dauertherapie mit kleinen Dosen unterhalb der Cushingschwelle. Ca. 1/3 der Patienten sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend.

- ❖ Corticosteroide (insbesondere bei zusätzlicher Autoimmunhämolyse)

Erläuterungen: In einigen publizierten Arbeiten wird die Wertigkeit der Erythropoetin-Behandlung in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [6]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei ca. der Hälfte der Patienten gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monaten dauern, bis ein Ansprechen auftritt. Komplette Remissionen (keine Transfusionsabhängigkeit mehr und normaler Hb-Wert) treten in ca. 20-25 % der Fälle auf. Ein Serumerythropoetin-Spiegel < 125 U/l ist Voraussetzung für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin. Mit pegylierten Langzeitpräparaten werden mindestens die gleichen Ansprechraten erzielt. Unter Erythropoietin ist allerdings Vorsicht geboten, da die Splenomegalie hierunter deutlich zunehmen kann.

- ❖ Erythropoetin (cave: Splenomegalie, leukämische Transformation)

Erläuterungen: In einigen publizierten Arbeiten wird die Wertigkeit der

Erythropoetin-Behandlung in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [6]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei ca. der Hälfte der Patienten gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monaten dauern, bis ein Ansprechen auftritt. Komplette Remissionen (keine Transfusionsabhängigkeit mehr und normaler Hb-Wert) treten in ca. 20-25 % der Fälle auf. Ein Serumerythropoetin-Spiegel < 125 U/l ist Voraussetzung für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin. Mit pegylierten Langzeitpräparaten werden mindestens die gleichen Ansprechraten erzielt. Unter Erythropoietin ist allerdings Vorsicht geboten, da die Splenomegalie hierunter deutlich zunehmen kann.

- ❖ *Androgene (Nandrolon, Danazol): bei transfusionspflichtiger Anämie (Einzelfallberichte)*

Erläuterungen: Diese Medikamente sind in Einzelfallberichten bei transfusionspflichtiger Anämie eingesetzt worden. Dosierung von Danazol (Gonadotropinhemmer): 2-3-mal 200 mg/Tag. Die Wirksamkeit kann erst nach 2-3 Monaten beurteilt werden. Falls Androgene starke Nebenwirkungen (Anstieg der Leberwerte, Virilisierung bei Frauen) verursachen, müssen sie abgesetzt werden. Ein Ansprechen der Anämie kann in ca. 50 % der behandelten Fälle erwartet werden.

- ❖ *Thalidomid / Lenalidomid / (Pomalidomid) je + Prednisolon*

Erläuterungen: In mehreren Phase II Studien hat sich Thalidomid als wirksame Substanz bei Patienten mit einer hämatopoetischen Insuffizienz, insbesondere in Hinblick auf eine Anämie oder

Thrombozytopenie erwiesen. Problematisch sind jedoch die hohen Therapieabbruchraten, die bei etwa 50% unter Thalidomid mit einer Dosis zwischen 50 und 400 mg liegen: In zwei Arbeiten konnte ein vergleichbarer Therapieeffekt bei insgesamt besserer Verträglichkeit auch unter niedrig dosierter Thalidomid-Therapie (50 mg/d) gezeigt werden, wobei die Kombination mit Prednisolon in Hinblick auf Verträglichkeit und Ansprechen mit einem Hb-Anstieg > 2 g/dl in 45 % der Fälle die besten Ergebnisse erzielte:

Mayo-Schema:

Thalidomid 50 mg/d + Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht (Monat 1); Prednisolon 0,2 mg/kg Körpergewicht (Monat 2);

Prednisolon 0,125 mg/kg Körpergewicht (Monat 3).

Etwas bessere Ansprechraten bei ebenfalls verbesserter Verträglichkeit werden mit den Nachfolgesubstanzen Revlimid und Pomalidomid erzielt. Keines der Imide ist bisher für die Behandlung der PMF zugelassen. In Deutschland ist seit 1/2010 eine prospektive Phase II Studie von der Deutschen Studiengruppe Myeloproliferative Neoplasien

(MPN-SG) aktiviert mit Pomalidomid für PMF-Patienten mit Anämie und/oder Thrombozytopenie.

○ **3. Patienten mit Splenomegalie**

- ❖ Splenektomie: Risiko: perioperative Mortalität 7%: Blutungen, Infektionen, Thrombosen, perioperative Morbidität: 30%

Nutzen: 1 Jahr nach OP palliativer Nutzen bei 76% der Patienten (Allgemeinbefinden ↑, Splenomegalie-Symptome ↓)

⇒ strenge Indikation:

- Hydroxyurea-resistente symptomatische Splenomegalie
- schwere portale Hypertension
- progrediente transfusionspflichtige Anämie

Erläuterungen: Splenektomie Die meisten Erfahrungen hierzu werden von der Mayo-Klinik berichtet: Die perioperative Mortalitätsrate lag bei 7% (perioperative Blutungen, Infektionen und Thrombosen) und die perioperative Morbidität bei 30 %. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer perioperativen Thrombose und einer postoperativen Thrombozytose. Dennoch konnte nach 1 Jahr für 76% der Patienten ein palliativer Nutzen der Splenektomie, d.h. Besserung des Allgemeinbefindens und fehlende Beschwerden durch die große Milz, belegt werden.

- ❖ Milzbestrahlung (cave: UE Zytopenie / Komplikationsrate einer späteren Splenektomie ↑)

Erläuterungen: Eine Alternative zur Splenektomie bei Hydroxyurea-resistenten Patienten stellt die Milzbestrahlung dar. Eine positive Beeinflussung besteht auch bei ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt 6 Monate. Wiederholte Bestrahlungen sind im Verlauf möglich. Problematisch sind oftmals ausgeprägte, prolongierte Zytopenien im Anschluss an eine Milzbestrahlung. Die optimale Strahlendosis ist individuell zu bestimmen, da kein linearer Zusammenhang zwischen applizierter Strahlendosis und Entwicklung einer Zytopenie besteht. Die Indikationen für eine Splenektomie sind vor Beginn einer Strahlentherapie zu prüfen, da die Komplikationsraten für die Splenektomie nach Strahlentherapie deutlich ansteigen.

- ❖ JAK2-Inhibitoren (Ruxolitinib) in Studien: Splenomegalie ↓, Krankheitssymptome ↓ - auch JAK2-negative Patienten sprechen an; Nachteil: Verschlechterung bestehender Anämie / Thrombozytopenie

Erläuterungen: In jüngster Zeit sind eine Reihe von Phase II Studien

	<p><i>mit Jak2-Inhibitoren angelaufen. Die meisten Daten liegen momentan bei der PMF mit dem Jak2-Inhibitor der Firma Incyte vor. Hier zeigt sich, dass mit diesen Substanzen eine deutliche Verkleinerung von Splenomegalien und eine deutliche Verbesserung von Allgemeinsymptomen (Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß und Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust) zu erreichen ist. Interessanterweise sprechen auch Jak2-negative Patienten an. Der Einfluss der Jak2-Inhibitoren auf die Hämatopoese ist allerdings nicht selten negativ, so dass sich eine Verschlechterung einer bestehenden Anämie und Thrombozytopenie einstellen kann.</i></p>
<p>European LeukemiaNet Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms (2011): Critical Concepts and Management Recommendations [2]</p>	<p>Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Primären Myelofibrose (PMF).</p> <p>Methodik: Keine Information zum Erstellungsprozess (systematische Suche, Konsensprozess und Literaturbewertung) angegeben.</p> <p>Main goals of therapy: prolongation of survival and, if possible, also cure, which is currently only achieved by alloSCT if prolongation of survival or cure is not possible, symptom-orientated palliation and quality of life.</p> <p>Anemia (hemoglobin value less than 10 g/dL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythropoiesis-stimulating agents ▪ Corticosteroids ▪ Androgens (eg testosterone enanthate, oral fluoxymesterone or danazol) ▪ Immunomodulators: Thalidomide (in combination with prednisone), Lenalidomide (in the presence of del(5)(q31)) <p>Splenomegaly</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxyurea: drug of choice for symptomatic splenomegaly and for controlling symptomatic thrombocytosis and/or leukocytosis ▪ Hydroxyurea-refractory disease: i.v. Cladribine, oral Melphalan, oral Busulfan, (Interferon α: poorly tolerated and limited efficacy in PMF) ▪ Radiotherapy: transient (median duration 3 - 6 months) symptomatic relief of mechanical discomfort from hepatosplenomegaly, associated with a greater than 10% mortality rate from consequences of cytopenia ▪ Splenectomy: treatment of drug-refractory symptomatic spleno-

	<p>megaly</p> <p>Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis (thoracic vertebral column and other sites)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Low-dose radiation therapy <p>Splenectomy</p> <p>perioperative mortality: 5 - 10%, postsplenectomy complications: ~ 50% of patients</p> <p>⇒ requires good performance status and absence of clinical or laboratory evidence of disseminated intravascular coagulation.</p> <p>⇒ indications: symptomatic portal hypertension (e, variceal bleeding, ascites), drug-refractory marked splenomegaly –painful or associated with severe cachexia, and established RBC transfusion-dependent anemia.</p> <p>Cytoreduction and anticoagulants are recommended prophylactic measures before splenectomy.</p> <p>Severe thrombocytopenia is a marker of leukemic transformation, and overall outcome might not be favorably affected by splenectomy.</p> <p>Allogeneic stem-cell transplantation (alloSCT)</p> <p>Potentially curative, but complicated by relatively high treatment-related mortality and morbidity: conventional-intensity conditioning: 1-year treatment-related mortality ~ 30%, OS 50%; reduced-intensity conditioning: 5-year median survival ~ 45% & similar incidence of treatment-related and relapse-related death rates. Comparison: 1- and 3-year survival rates of transplantation-eligible patients (high- or intermediate-risk, age < 60 years) who did not undergo transplantation ranged from 71% to 95% and 55% to 77%, respectively.</p> <p>⇒ it is reasonable to justify the risk of alloSCT-related complications in patients whose median survival is expected to be less than 5 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> • high-risk patients (median survival ~ 27 months) & intermediate-risk patients (median survival ~ 48 months) • patients with RBC transfusion need (median survival, approximately 20 months) • patients with unfavorable cytogenetic abnormalities (median survival, approximately 40 months) <p><u>Adverse factors of outcome</u>: RBC transfusion load, marked splenomegaly, non-HLA-identical sibling donor, not fully HLA-matched do-</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	nor, increased alloSCT-specific comorbidity index, advanced age, advanced stage of disease.
National Cancer Institute (2013): Primary Myelofibrosis [9]	Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der Primary Myelofibrosis.
	Methodik: The PDQ editorial boards use a formal ranking system of levels of evidence to help the reader judge the strength of evidence linked to the reported results of a therapeutic strategy. For any given therapy, results can be ranked on each of the following two scales: (1) strength of the study design and (2) strength of the endpoints. Together, the two rankings give an idea of the overall level of evidence. Depending on perspective, different expert panels, professional organizations, or individual physicians may use different cut points of overall strength of evidence in formulating therapeutic guidelines or in taking action; however, a formal description of the level of evidence provides a uniform framework for the data, leading to specific recommendations. <u>Ranking system:</u> 1. <i>Randomized controlled clinical trials.</i> <i>i. Double-blinded.</i> <i>ii. Nonblinded treatment delivery.</i> 2. <i>Nonrandomized controlled clinical trials.</i> 3. <i>Case series.</i> <i>i. Population-based, consecutive series.</i> <i>ii. Consecutive cases (not population-based).</i> <i>iii. Nonconsecutive cases.</i>
	<u>Treatment of anemia</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Red blood cell transfusion (treatment of decreased red blood cell survival: glucocorticoids) ▪ Erythropoietic growth factors ▪ Hydroxyurea / Cladribine ▪ Thalidomide / Lenalidomide ▪ Interferon α

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ JAK2 inhibitors: clinical trials <p><u>Treatment of painful splenomegaly</u></p> <p>Temporary treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxyurea: cave: potential leukemogenic effect ▪ Interferon α: hematologic responses, reduction in spleen size in 30% to 50% of patients (cave: tolerability) ▪ Thalidomide / Lenalidomide: favorable responses reported in about 20% to 60% of patients [Level of evidence (LoE): 3iiiDiv] ▪ Tipifarnib: response (=transfusion independence or 50% splenomegaly reduction) by $\frac{1}{3}$ of 34 symptomatic patients [LoE: 3iiiDiv] ▪ JAK2 inhibitors: clinical trials ▪ Splenic radiation therapy <p><u>Splenectomy</u></p> <p>benefits: i.e. symptoms \downarrow, portal hypertension \downarrow, red blood cell transfusions \downarrow, but <u>no</u> benefit for thrombocytopenia)</p> <p>benefits: i.e. postoperative mortality of 10% and morbidity of 30% caused by infection, bleeding, or thrombosis, accelerated progression to blast crisis that was seen by some investigators but not others</p> <p>Subsequent treatment with Hydroxyurea or Cladribine (alternative for patients with thrombocytosis & hepatomegaly after splenectomy).</p> <p><i>Erläuterungen: The decision to perform splenectomy represents a weighing of the benefits (i.e., reduction of symptoms, decreased portal hypertension, and less need for red blood cell transfusions) versus the debits (i.e., postoperative mortality of 10% and morbidity of 30% caused by infection, bleeding, or thrombosis; no benefit for thrombocytopenia; and accelerated progression to blast crisis that was seen by some investigators but not others).</i></p> <p><u>Allogeneic peripheral stem cell or bone marrow transplantation</u>(when a suitable sibling donor is available)</p> <p>8% thromboembolism, 7% major hemorrhage in one-half of the patients (retrospective review of 150 patients, with prior cytoreduction and postoperative subcutaneous heparin)</p>
Nodric MPD Study	Fragestellung: Therapieempfehlungen zur Indikation der PMF

Group (2008):
Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. [11]

Methodik:

The Nordic study group on myeloproliferative disorders (NMPD) is a pan-Nordic organisation that has conducted Nordic clinical trials since 2001. NMPD decided in 2006 to write new guidelines, based on already existing national guidelines from the Nordic countries, Italy and Great Britain. The first version was published in 2007. The aim has been to write a document that can be used in all Nordic countries. We have strived to use evidence-based medicine, i.e the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions on our recommendations. However, it should be stressed that few randomized controlled trials exist in the MPDs to support decision-making for individual patients. The guidelines are written for health professionals with a speciality or interest in haematology. They have now been updated in 2008, incorporating the new diagnostic criteria established by the World Health Organization.

Grading system:

A) Levels of evidence

Level	Type of evidence
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports and/or clinical experiences of respected authorities

B) Grades of recommendation

Grade	Evidence level	Recommendation
A	Ia, Ib	Required: At least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation
B	IIa, IIb, III	Required: Availability of well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation
C	IV	Required: Evidence obtained from expert committee reports or opinions and /or clinical experiences of respected authorities. Indicates absence of directly applicable studies of good quality

Spleen and lung irradiation

Several reports have documented that radiation of the spleen may benefit symptomatic patients with huge spleens. However, the risk of ensuing prolonged and severe cytopenias is considerable, probably also due to an effect on circulating progenitor cells. The improvement of symptoms is in most patients but temporary lasting 6-8 months. Radiation of the spleen prior to splenectomy is associated with an increased risk of postoperative bleeding. Radiation of the lungs

	<p>(whole-lung external beam radiotherapy in a single fraction of 100 cGy) may induce marked clinical improvement and decrease in pulmonary artery systolic pressure in patients with pulmonary hypertension due to myeloid metaplasia.</p> <p>Recommendations: Spleen irradiation should be considered in elderly patients with symptomatic splenic enlargement, refractory to conventional cytoreductive therapy, and not candidates for splenectomy. Lung irradiation may be used to alleviate symptoms of pulmonary hypertension consequent to myeloid metaplasia in the lungs. (Grade B recommendations, evidence level III).</p> <p>In addition to mechanical discomfort a massively enlarged spleen is associated with portal hypertension and a hyperdynamic portal flow, implying an increased risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract. Furthermore, the enlarged spleen contributes to the development of anaemia and thrombocytopenia consequent to pooling and sequestration of red blood cells and platelets. All these features of hypersplenism is alleviated by splenectomy with symptomatic improvement in most patients and a rise in Hb-concentration in about half of the patients. Accordingly, main indications for splenectomy in PMF include – in addition to pronounced mechanical discomfort - episodes of upper gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension (varices), transfusion-dependent anaemia and low platelet counts. Since the procedure is associated with significant morbidity (infection, thrombosis and bleeding - about 25-30%) and mortality (7-10%) (187,188) conditioning and timing of the patient and surgeon are of utmost importance. There is no evidence in the literature to support the contention, that splenectomy is followed by an increased risk of leukemic transformation (188). Splenectomy prior to SCT in patients with huge spleens is a matter of debate.</p> <p>Recommendations: Splenectomy should be considered in patients with huge splenomegaly associated with repeated upper gastrointestinal bleeding episodes due to portal hypertension and/or cytopenias secondary to haemodilution, splenic pooling and sequestration of blood cells. (Grade B recommendations, evidence level III).</p>
Empfehlung zur Therapie der ET und PV	
<p>Cancer care Ontario (CCO), 2008: The management of malignant thrombocytosis in Philadelphia Chromosome-</p>	<p>Fragestellung: This evidence summary was developed to provide information to aid clinicians in the management of patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). The following questions were addressed:</p> <p><i>1. Is there a definable subgroup of patients who are at a high risk of either thrombosis or bleeding?</i></p>

<p>negative Myeloproliferative Disease: Guideline recommendations.[8]</p>	<p>2. <i>Does controlling the platelet count with cytoreductive agents improve clinical outcomes such as overall survival, major and minor thrombosis, hemorrhage, and the development of myelofibrosis?</i></p> <p>3. <i>Does cytoreductive therapy produce additional transformation to acute leukemia (AL)?</i></p> <p>4. <i>What effect does aspirin therapy have on the occurrence of thrombosis or hemorrhage?</i></p>
	<p>Methodik:</p> <p>The evidence-based series (EBS) guidelines developed by Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care (PEBC) use the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (6). For this project, the core methodology used to develop the evidentiary base was the systematic review. Evidence was selected and reviewed by three members of the PEBC Hematology Disease Site Group (DSG) and methodologists.</p> <p>The systematic review is a convenient and up-to-date source of the best available evidence on the management of malignant thrombocytosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disease. The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial (RCT) data; lesser quality data were also considered. That evidence forms the basis of a clinical practice guideline developed by the Hematology DSG (see Section 1). The systematic review and companion recommendations are intended to promote evidence-based practice in Ontario, Canada. The PEBC is supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care through Cancer Care Ontario. All work produced by the PEBC is editorially independent from its funding source.</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis 2007</p> <p><i>Hinweis:</i> The review of cytoreductive therapy (Questions 2 and 3) was restricted to RCTs only. Due to the lack of RCTs investigating risk factors (Question 1) and aspirin therapy (Question 4), additional study designs such as prospective (e.g., cohort and case series) and retrospective (e.g., cohort or case audit studies) studies were located and included.</p>
	<p>RECOMMENDATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>All ET and PV patients with thrombocytosis should be managed with low-dose aspirin. Special precautions should be taken in the case of patients with greater bleeding risk, or allergies..</i> • <i>Management without cytoreductive therapy is a reasonable option for asymptomatic patients.</i>

- *Cytoreductive therapy should be considered as an option for patients with thrombocytosis who have thrombosis. Hydroxyurea is the preferred agent and should be administered to maintain a platelet count of less than 600 x 10⁹/L.*
- *If treatment with hydroxyurea is not appropriate, then either interferon or anagrelide are options. Physicians who choose anagrelide to reduce the risk of arterial thrombosis should be aware that there are data to suggest that it is inferior to hydroxyurea, and its efficacy in comparison to no cytoreductive therapy has not been established. Other than reducing the platelet count, interferon is of unknown efficacy.*

Evidenzbasis:

No systematic reviews were retrieved.

Outcomes of Cytoreductive Therapy to Control Platelet Count:

Data from six RCTs contributed to our evaluation of outcomes of cytoreductive therapy used to control platelet counts. Two studies, one of patients with ET and one of patients with PV, compared cytoreductive therapy against no cytoreductive therapy. The other studies compared hydroxyurea against various cytoreductive agents: interferon (IFN) and anagrelide in 'high-risk' patients with ET, 32P in older patients with PV, and pipobroman in younger patients with PV. The assessed outcomes included events of thrombosis or hemorrhage, the occurrence of myelofibrosis, and overall survival. The overall quality of the RCTs was on average moderate.

Outcomes of Aspirin Therapy:

Three prospective studies assessed the effect of aspirin therapy on thrombosis or bleeding rates in patients with PV. Two of these studies were RCTs, while the other was a non-randomized cohort study.

Zwei Studien wurden frühzeitig beendet aufgrund von 'inadequate recruitment' und 'no treatment effect (no reduction in thrombosis under aspirin)'.
 Zwei Studien wurden frühzeitig beendet aufgrund von 'inadequate recruitment' und 'no treatment effect (no reduction in thrombosis under aspirin)'.
 Zwei Studien wurden frühzeitig beendet aufgrund von 'inadequate recruitment' und 'no treatment effect (no reduction in thrombosis under aspirin)'.

Question 2: Does controlling the platelet count with cytoreductive therapy improve overall survival, major and minor thrombosis, hemorrhage, or myelofibrosis in patients with ET or PV?:

6. Thrombosis

Essential Thrombocythemia:

Three RCTs examined cytoreductive therapy in patients with ET and reported on the incidence of thrombosis.

Cortelazzo et al RCT compared hydroxyurea against no treatment

and followed 114 patients with ET for a median duration of just over six years. The authors found that the occurrence of thrombotic complications was significantly less in the hydroxyurea group in comparison with the no cytoreductive-treatment group (9% vs. 45%, respectively; odds ratio [OR]= 0.12; 95% confidence interval [CI], 0.04 to 0.35).

MRC PT1 RCT compared anagrelide with aspirin or acetylsalicylic acid (ASA) to hydroxyurea with ASA for a median follow-up of over three years and found arterial thrombotic events were more common in the anagrelide arm (OR=2.16; 95% CI, 1.27 to 3.69). However, there were no significant differences in stroke, unstable angina, or myocardial infarction between the treatment arms, and most of the observed difference in total arterial thrombosis was accounted for by a lower incidence of transient ischemic attacks in the hydroxyurea arm. Venous thromboembolism was less common in the anagrelide group (OR=0.27; 95% CI, 0.11 to 0.71).

German ET-Study randomized 55 patients to either hydroxyurea or IFN and observed for a median follow-up of 6.6 years. Rates of thrombotic complications were slightly higher in the hydroxyurea arm (3.5% per 100 patient years vs. 3.2% per 100 patient years, $p = 0.026$). This small trial is not yet published, and a substantial number of patients (50%) withdrew from the IFN arm.

Polycythemia Vera:

Three RCTs reported on the incidence of thrombosis in patients with PV receiving cytoreductive agents

French Polycythemia Study Group (FPSG) reported on two separate trials in 1997, one of elderly patients (n=461) involving hydroxyurea against 32P and the other of younger patients (n=292) involving pipobroman against hydroxyurea (<65 years). In the former trial, at 15 years of follow-up, rates of major 'vascular events' did not differ significantly between hydroxyurea and 32P treated patients (47% vs. 45%, log-rank test result not reported). In the latter trial, at 14 years of follow-up, rates of major thrombosis were 26% in each treatment arm (log-rank test result not reported).

The PVSG-01 trial randomized patients (n=431) between 1969 and 1974 to no treatment (i.e., phlebotomy), 32P, or chlorambucil. At 13 years follow-up (median 5-6 years), thrombosis rates varied from 31%, to 25% and 20%, respectively (no statistical comparison reported), and were lower in the treated arms.

7. Hemorrhage

Essential Thrombocythemia:

8. Bleeding-related outcomes were reported in three RCTs of pa-

tients with ET.

9. **MRC PT1 RCT**, bleeding events were observed in both the anagrelide and hydroxyurea arms (5% and 2% of patients, respectively) but were significantly more common in the anagrelide arm (OR=2.61; 95% CI, 1.27 to 5.33). Hydroxyurea was not shown to be superior to no treatment in terms of bleeding.
10. **Cortelazzo et al RCT** comparing hydroxyurea and no treatment, the number of hemorrhagic events did not differ significantly between arms (2% vs. 7%, respectively, $\chi^2=1.8$, Fisher's exact test, $p = 0.36$), and were generally infrequent and minor overall.
11. **unpublished German ET-Study RCT** reported no major bleed events during follow-up.

Polycythemia Vera

No study involving patients with PV reported data for bleeding-related outcomes.

12. Myelofibrosis

Essential Thrombocythemia:

None of the studies retrieved in this review provided data regarding the incidence of myelofibrosis in untreated patients with ET.

In comparison with anagrelide treatment, hydroxyurea was associated with statistically lower rates of myelofibrosis in one trial (4% vs. 1%; OR= 2.92; 95% CI, 1.24 to 6.86), though for either agent overall rates of myelofibrosis were low.

Polycythemia Vera:

Evidence pertaining to the incidence of myelofibrosis in untreated patients retrieved in this review was of limited value.

13. Some patients enrolled in the **PVSG-01 RCT** were assigned to receive phlebotomy only, and, in this group, the incidence of myelofibrosis was 10% (and not different from comparison treatment arms), but a substantial number (22%) of these phlebotomy patients later crossed over to chemotherapy arms of that trial.
14. Among treated patients with PV, hydroxyurea was associated with higher rates of myelofibrosis in comparison with 32P and pipobroman **in two studies**. In the **Najean et al study of older patients**, the incidence of myelofibrosis was 32% in patients treated with hydroxyurea and 32P versus 15% in the 32P-treated. In the **Najean et al study of younger patients**, rates were 17% in the hydroxyurea-treated and 2% in the pipobroman-treated.

15. Overall Survival

Five of six RCTs reported on overall survival; no significant differences between treatment arms were reported in any trial.

Question 3: Does cytoreductive therapy increase transformation to acute leukemia (AL) in ET or PV?

Essential Thrombocythemia:

Two RCTs examined the effects of cytoreductive therapy on the incidence of acute AL.

Cortelazzo et al RCT comparing hydroxyurea to no treatment found a significantly higher incidence of malignancy in the hydroxyurea arm (13% vs. 1.7%, $p = 0.03$) at a median six years of follow-up. In total, eight patients developed malignancies: seven in the treatment group (13%) (two AML, two myelodysplastic syndrome [MDS], two lung, and one chronic lymphocytic leukemia [CLL]), and one (1.7%, breast) in the no-treatment group. The authors reported that fifteen patients in this trial had received prior busulphan and conducted an additional subanalysis on the basis of prior treatment. When patients were analyzed by prior treatment received, five of 15 (33%) patients who received both busulphan and hydroxyurea developed a malignancy, versus three of 77 (3.9%) who received hydroxyurea alone, and none of the 20 (0%) who received no prior treatment. **MRC PT1 RCT** comparing hydroxyurea and anagrelide in patients receiving aspirin reported very little transformation to acute leukemia (1.2%) at 3.3 years follow-up, with no significant differences between arms (1.5% vs. 1%, $p = 0.55$).

Polycythemia Vera:

Three RCTs reported on the rates of leukemogenesis with cytoreductive treatment.

Najejan et al RCT that examined elderly patients by comparing hydroxyurea and 32P in combination against 32P as a single agent found a statistically significant higher incidence of leukemic transformation in the combination arm at 15 years follow-up (31% vs. 23%, respectively, $p < 0.05$) (18). The PVSG-01 RCT found a significantly higher rate of leukemogenesis in treated patients (10%-13.5%, vs. 2%, respectively, $p < 0.05$) over a follow-up ranging from 11 to 18 years.

Najejan et al RCT comparing hydroxyurea against pipobroman in younger patients reported similar rates of leukemogenesis in both arms (10%, log-rank test, $p > 0.30$) at 14 years follow-up.

Question 4: What effect does aspirin therapy have on the risk of major thrombosis or hemorrhage?

	<p>Essential Thrombocythemia:</p> <p>16. No RCTs reported on the effects of aspirin in patients with ET.</p> <p>17. <u>A single retrospective chart audit study</u> (n=68) found that patients treated with aspirin (either alone or in combination with cytoreductive therapy, n=57) had a lower incidence of thrombosis in comparison to those who did not receive aspirin (n=11) (2.8 vs. 20.7 events/100 patient years, respectively).</p> <p>Polycythemia Vera:</p> <p>Three studies, two RCTs and one prospective trial, investigated the use of aspirin therapy in PV.</p> <p><u>ECLAP RCT</u> comparing low-dose aspirin (100 mg/day) against no aspirin in patients receiving cytoreductive therapy, the risk of the primary combined end point of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, pulmonary embolism, major venous thrombosis, or death from cardiovascular causes was significantly reduced in the aspirin arm (RR=0.40; 95% CI, 0.18 to 0.91; $p = 0.03$).</p> <p><u>PVSG-05 RCT</u> compared high-dose aspirin (900 mg/day) against cytoreductive therapy directly and found that aspirin was not superior to cytoreductive therapy in reducing the risk of thrombosis (in fact, the risk was slightly, though not significantly, elevated in the aspirin group, with 7/83 vs. 2/83 patients affected, respectively, $p > 0.05$)</p> <p><u>One additional small non-randomized prospective study</u> of aspirin in PV patients (n=159) was retrieved in abstract form and supported the findings of the ECLAP study. In this study, patients received phlebotomy or cytoreductive therapy and either aspirin or no aspirin. Thrombosis was less common in the patients who received aspirin (OR=0.6, significance level not reported), and hemorrhagic events were more common (25 events for ASA vs. five events for no ASA, risk value not reported).</p>
<p>Reilly et al. 2012: Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis [13]</p>	<p>Fragestellung: The purpose of this guideline is to provide a practical, rather than a research, approach to the diagnosis, investigation and management of patients with primary, as well as post-polycythaemic myelofibrosis (post-PV MF) and post-thrombocytomic myelofibrosis (post-ET MF).</p> <p>Methodik: The criteria used to state levels and grades of evidence are as outlined in the Procedure for Guidelines commissioned by the BCSH; the 'GRADE' system was used to score strength and quality of evidence.</p> <hr/> <p>Strength of recommendations <i>Strong (grade 1):</i> Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.</p> <p><i>Weak (grade 2):</i> Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.</p> <hr/> <p>Quality of evidence The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context it is useful to consider the uncertainty of</p>

	<p>Treatment:</p> <p><u>Recommendations: medical management of splenomegaly</u></p> <p><i>First Line:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxycarbamide (in the absence of cytopenias). <i>Evidenzstatement: 'This is the most widely used agent, despite limited published data supporting its efficacy'</i> • Thalidomide and prednisolone (in presence of cytopenias) – consider lenalidomide (if anaemic with platelet count >100 9 109/l). <i>Evidenzstatement: 'Immunomodulatory drugs have been evaluated in a number of small studies'</i> <p><i>Second Line:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consideration should be given to the use of JAK inhibitors either as part of a clinical trial, or via patient access protocols. These agents are now approved in the USA for first line therapy which is appropriate following approval (Evidence level 1, Grade A). <i>Evidenzbasis: JAK inhibitors may have a future role in the anagement of splenomegaly (see 'Novel Therapies' section) and are the only therapies to have been evaluated in the context of randomized clinical trials.</i> <p><u>Recommendations for splenectomy</u></p> <p><i>Evidenzstatement: The place of splenectomy in the management of myelofibrosis is well established. Routine splenectomy is inappropriate and the procedure should be restricted to carefully selected patients with refractory haemolysis, symptomatic splenomegaly, signifi-</i></p>

cant splenic infarction, severe portal hypertension and severe hyper-catabolic symptoms.

Indications

- Drug-refractory symptomatic splenomegaly.
- Drug-refractory anaemia.
- Symptomatic portal hypertension (e.g. ascites, bleeding varices).
- Severe catabolic symptoms including cachexia
(Evidence level 2, Grade C).

Peri-operative management

- Evaluate cardiac, hepatic, renal and metabolic status.
- Correction of any coagulopathy.
- Meticulous control of platelet count pre- and post-splenectomy.
- Laparoscopic splenectomy not advised.
- Splenic artery embolization not advised.
- Appropriate vaccination and long-term penicillin
(Evidence level 2, Grade C).

Post-splenectomy myeloproliferation

- Cytoreductive therapy (hydroxycarbamide). Cladribine can be considered in selected patients **(Evidence level 2, Grade C).**

Recommendations for radiotherapy

- Patients with symptomatic splenomegaly, who have an adequate platelet count (>50 3 109/l) and who are not deemed suitable for surgical intervention. Platelet transfusions may be required post-treatment.
- EMH involving vital organs.
- Severe bone pain **(Evidence level 2, Grade C).**

Evidenzstatement: Radiotherapy is a valuable alternative to splenectomy in patients with symptomatic splenomegaly and an adequate platelet count (>50 9 109/l) and in whom surgery is deemed unsuitable. However, while symptomatic relief, with mild to moderate reduction in spleen size, occurs in the majority of cases, the response is only short lived.

Radiotherapy is a valuable alternative to splenectomy in patients with symptomatic splenomegaly and an adequate platelet count (>50 9 109/l) and in whom surgery is deemed unsuitable. In the Mayo

Clinic experience, a median radiation dose of 277 cGy was administered in a median of 7.5 fractions. Reduction in spleen size was noted in the majority of cases and lasted for a median of 6 months, although 44% experienced cytopenias, of which 13% were fatal. Median survival after irradiation was 22 months. A subsequent study administered a median of 980 cGy with a response rate of 59% and a median duration of response of 10 months. A case report suggested that low-dose intermittent radiation, e.g. 100 cGy, every 1–3 months, might be a reasonable approach to control post-splenectomy, hepatomegaly symptoms.

Recommendations for myelosuppressive therapy

- Hydroxycarbamide is the first line choice for the control of the hyperproliferation manifestations of myelofibrosis **(Evidence level 2, Grade B).**
- Anagrelide should be used with caution in patients with established MF **(Evidence level 2, Grade B).**
- Use of IFN- α in PMF patients should be restricted to cases with early phase disease with more proliferative disease features **(Evidence level 2, Grade B).**
- High starting doses of conventional IFN- α are very poorly tolerated in PMF and should be avoided. When conventional IFN- α is used, it is recommended to commence at 1.5 million units three times per week and increase to a maximum of 15 million units/week as tolerated. If using pegylated-IFN, α 2a is the recommended agent **(Evidence level 2, Grade B).**

Evidenzstatement: Myelosuppressive therapy in PMF is not curative and there are relatively few published series, most of which are small, non-randomized and incorporate different definitions of response.

Recommendations for Allo-HSCT

Definition: A transplant-eligible patient is defined as one deemed fit enough to undergo the procedure with manageable co-morbidities and having an HLA-matched sibling or unrelated donor available.

- Transplant-eligible patients <45 years of age, with an IPSS risk of Intermediate 2 or High, especially with transfusion dependence and/or adverse cytogenetic abnormalities, should be considered for MA allo-HSCT **(Evidence level 2, Grade C).**
- Transplant-eligible patients with an IPSS risk of Intermediate 2 or High, especially with transfusion dependence and/or adverse cytogenetic abnormalities, together with an HSCT co-morbidity index 3, or who are aged over 45 years, should be considered for RIC allo-HSCT **(Evidence level 2, Grade C).**

- Patients should be transplanted before they have received more than 20 units of red cells **(Evidence level 2, Grade C)**.
- Use of oral busulfan should be accompanied by targeted dosing according to plasma levels. Alternatively, intravenous busulfan can be used, guided by plasma levels where possible **(Evidence level 2, Grade C)**.
- There is no convincing evidence for pre-transplant splenectomy and some evidence of harm both from surgical morbidity and mortality and a possible increased risk of relapse post-transplant **(Evidence level 2, Grade C)**.
- JAK2 V617F mutated patients monitored by quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR) post-transplant who do not achieve or who relapse from molecular CR are candidates for donor lymphocyte infusions in the absence of GvHD **(Evidence level 2, Grade B)**. The role of Q-PCR for other mutations post-bone marrow transplantation remains unclear.
- There is no conclusive evidence to support use of a specific MA or RIC conditioning regimen, although favourable results have been achieved following BUCY and FLUBU and anti-lymphocyte globulin. Every effort should be made to enrol patients in prospective clinical studies and data should be reported to National and International Registries **(Evidence level 2, Grade C)**.

Recommendations novel therapies

- A number of JAK inhibitors are at various stages of clinical development and a consistent pattern of response in splenomegaly and disease-related symptoms is emerging. Initial data from a Phase III study suggests survival may be improved. Further data with regards to effects upon survival and leukaemic transformation are awaited. Current recommendation to consider referring patients, who have failed hydroxycarbamide therapy and are not presently suitable for BMT, for trials with JAK inhibitors (Evidence level 1, Grade A). Should these agents be approved then they would be considered as first-line agents for patients with troublesome splenomegaly and disease-related symptoms **(Evidence level 1, Grade A)**.

Treatment of anaemia

Blood transfusion

As with most clinical scenarios, the efficacy of blood transfusion in PMF has not been proven, nor has its efficacy been subjected to evaluation by a randomized trial. Nevertheless, blood transfusion is standard therapy for symptomatic patients and should be assessed

	<p>individually. Regular transfusions will eventually lead to iron overload, although it remains unclear whether this leads to toxicity and end-organ damage. Indeed, hyperferritin-aemia has not been shown to affect survival in patients with PMF. As a result, chelation therapy is not routinely recommended. This may not be true for patients receiving an allogeneic transplant, where improved survival was observed in patients who had received <20 units of red blood cells.</p> <p><u>Transfusion recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Red cell transfusions are recommended in PMF patients with symptomatic anaemia (Evidence level 2, Grade B). • Iron chelation therapy is not routinely recommended in PMF (Evidence level 2, Grade B). <p><u>Erythropoietin</u></p> <p>The efficacy of recombinant human erythropoietin (rEPO) appears to be limited principally to a subgroup of patients with inappropriately low endogenous EPO levels in the face of relatively moderate anaemia. The reported experience with rEPO in PMF has generally been limited to small case series, the interpretation of which is confounded by non-uniform response criteria, varying rEPO dosing regimens and a range of concomitant therapies.</p> <p><u>Recommendations for erythropoietin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A trial of recombinant erythropoietin therapy should be considered in anaemic PMF patients with inappropriately low erythropoietin levels (<125 u/l). Responses are more likely in those with relatively moderate anaemia (Evidence level 2, grade B). • rEPO should be commenced at a dose of 10 000 units three times weekly (or darbepoietin 150 lg weekly), doubling to 20 000 three times weekly (darbepoietin 300 lg weekly) after 1–2 months in the absence of an early response. Treatment should be discontinued after 3–4 months if no response occurs (Evidence level 2, grade B).
Empfehlung zur Therapie der ET, PV, PMF	
<p>NCI, 2013: Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment [9]</p>	<p>Fragestellung: Therapiempfehlungen zur Indikation der ET, PV, PMF</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>The PDQ editorial boards use a formal ranking system of levels of evidence to help the reader judge the strength of evidence linked to the reported results of a therapeutic strategy. For any given therapy, results can be ranked on each of the following two scales: (1)</p>

strength of the study design and (2) strength of the endpoints. Together, the two rankings give an idea of the overall level of evidence. Depending on perspective, different expert panels, professional organizations, or individual physicians may use different cut points of overall strength of evidence in formulating therapeutic guidelines or in taking action; however, a formal description of the level of evidence provides a uniform framework for the data, leading to specific recommendations.

Ranking system:

1. *Randomized controlled clinical trials.*

i. *Double-blinded.*

ii. *Nonblinded treatment delivery.*

2. *Nonrandomized controlled clinical trials.*

3. *Case series.*

i. *Population-based, consecutive series.*

ii. *Consecutive cases (not population-based).*

iii. *Nonconsecutive cases.*

Polycythemia Vera

Treatment Overview:

The primary therapy for p. vera includes intermittent, chronic phlebotomy to maintain the hematocrit below 45%, and this recommendation has been confirmed in a randomized, prospective trial, which demonstrated lower rates of cardiovascular death and major thrombosis using this hematocrit target. The target level for women may need to be lower (e.g., hematocrit <40%), but there are no empiric data to confirm this recommendation.

In addition, progressive splenomegaly or pruritus not controllable by antihistamines may persist despite control of the hematocrit by phlebotomy. If phlebotomy becomes impractical, hydroxyurea or interferon-alpha can be added to control the disease.

Treatment options:

1. Phlebotomy.

2. Hydroxyurea (alone or with phlebotomy).

3. Interferon-alpha and pegylated interferon-alpha.

4. Rarely, chlorambucil or busulfan may be required, especially if

interferon or hydroxyurea are not tolerated, as is often seen in patients older than 70 years.

5. Low-dose aspirin (≤ 100 mg) daily, unless contraindicated by major bleeding or gastric intolerance.

Evidenz: *The Polycythemia Vera Study Group randomly assigned more than 400 patients to phlebotomy (target hematocrit <45), radioisotope phosphorous-32 (2.7 mg/m² administered intravenously every 12 weeks as needed), or chlorambucil (10 mg administered by mouth daily for 6 weeks, then given daily on alternate months). The median survival for the phlebotomy group (13.9 years) and the radioisotope phosphorous-32 group (11.8 years) was significantly better than that of the chlorambucil group (8.9 years), primarily because of excessive late deaths from leukemia or other hematologic malignancies. [Level of evidence: 1iiA] Because of these concerns, many clinicians use hydroxyurea for patients who require cytoreductive therapy that is caused by massive splenomegaly, a high phlebotomy requirement, or excessive thrombocytosis.*

In a pooled analysis of 16 different trials, interferon-alpha therapy resulted in avoidance of phlebotomy in 50% of patients, with 80% of patients experiencing marked reduction of splenomegaly. [Level of evidence: 3iiiDiv] Interferon posed problems of cost, side effects, and parenteral route of administration, but no cases of acute leukemia were seen in this analysis. When patients are poorly compliant with phlebotomy or issues of massive splenomegaly, leukocytosis, or thrombocytosis supervene, treatment with interferon or pegylated interferon is considered for patients younger than 50 years (who are more likely to tolerate the side effects and benefit from a lack of transformation to leukemia), while hydroxyurea is considered for patients older than 50 years.

In a Cochrane review of two randomized studies of 630 patients (siehe CC Reviews) with no clear indication or contraindication for aspirin, those receiving 100 mg of aspirin versus placebo had reduction of fatal thrombotic events, but this benefit was not statistically significant (odds ratio, 0.20; 95% CI, .03–1.14).

A retrospective review of 105 patients who underwent surgery documented 8% thromboembolism and 7% major hemorrhage with prior cytoreduction by phlebotomy and postoperative subcutaneous heparin in one half of the patients.

Primary Myelofibrosis

Treatment Overview

Asymptomatic low-risk patients (based on the aforementioned prog-

	<p>nostic systems) should be followed with a watchful-waiting approach. The development of symptomatic anemia, marked leukocytosis, drenching night sweats, weight loss, fever, or symptomatic splenomegaly would warrant therapeutic intervention. The profound anemia that develops in this disease usually requires red blood cell transfusion. Red blood cell survival is markedly decreased in some patients; this can sometimes be treated with glucocorticoids.</p> <p><u>Treatment options:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ruxolitinib 2. Clinical trials involving other JAK2 inhibitors. 3. Hydroxyurea 4. Allogeneic peripheral stem cell or bone marrow transplantation 5. Thalidomide 6. Lenalidomide 7. Pomalidomide 8. Splenectomy 9. Splenic radiation therapy or radiation to sites of symptomatic extramedullary hematopoiesis (e.g., large lymph nodes, cord compression) 10. Cladribine 11. Interferon-alpha <p><u>Disease-associated anemia may occasionally respond to the following:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythropoietic growth factors. Erythropoietin and darbepoetin are less likely to help when patients are transfusion dependent or manifest a serum erythropoietin level greater than 125 U/L. • Prednisone (40–80 mg/day). • Danazol (600 mg/day). • Thalidomide (50 mg/day) ± prednisone. Patients on thalidomide require prophylaxis for avoiding thrombosis and careful monitoring for hematologic toxicity. • Lenalidomide (10 mg/day) ± prednisone. In the presence of del(5q), lenalidomide with or without prednisone, can reverse anemia and splenomegaly in most patients. However, patients on lenalidomide require prophylaxis for avoiding thrombosis and
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

careful monitoring for hematologic toxicity.

- Pomalidomide. Patients on pomalidomide require prophylaxis for avoiding thrombosis and careful monitoring for hematologic toxicity.

Evidenz:

Ruxolitinib: In two prospective, randomized trials, 528 higher-risk patients were randomly assigned to ruxolitinib or to best available therapy or placebo; at 48 weeks, patients on ruxolitinib had a decrease of 40% to 60% in mean palpable spleen length or in spleen volume compared with an increase of 1% to 4% with best available therapy.

[Level of evidence: 1iiDiv]; [Level of evidence: 1iDiv] Ruxolitinib also improved overall quality-of-life measures with low toxic effects in both studies but with no benefit in overall survival. Discontinuation of ruxolitinib results in a rapid worsening of splenomegaly and recurrence of systemic symptoms.

Hydroxyurea is useful in patients with splenomegaly but may have a potential leukemogenic effect. In patients with thrombocytosis and hepatomegaly after splenectomy, cladribine has shown responses as an alternative to hydroxyurea. The use of interferon-alpha can result in hematologic responses, including reduction in spleen size in 30% to 50% of patients, though many patients do not tolerate this medication. Favorable responses to thalidomide and lenalidomide have been reported in about 20% to 60% of patients.**[Level of evidence: 3iiiDiv]**

A response defined as 50% reduction of splenomegaly or development of transfusion independence was attained by one-third of 34 symptomatic patients using tipifarnib.**[Level of evidence: 3iiiDiv]** A more aggressive approach involves allogeneic peripheral stem cell or bone marrow transplantation when a suitable sibling donor is available. Allogeneic stem cell transplantation is the only curative treatment available, but the morbidity and mortality limit its use to younger high-risk patients. Detection of the JAK2 mutation after transplantation is associated with a worse prognosis.

Essential Thrombocythemia

Treatment Overview:

Treatment options:

1. No treatment, unless complications develop, if patients are asymptomatic, younger than 60 years, and have a platelet count of less than $1,500 \times 10^9/L$.

2. Hydroxyurea.

3. Interferon-alpha or pegylated interferon-alpha.

4. Anagrelide.

Controversy is considerable regarding whether **asymptomatic patients** with essential thrombocythemia require treatment.

Evidenz:

A randomized trial of patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis compared treatment with hydroxyurea titrated to attain a platelet count below 600,000/mm³ with a control group that received no therapy. Hydroxyurea was found to be effective in preventing thrombotic episodes (4% vs. 24%). [Level of evidence: 1iiDiv]

A retrospective analysis of this trial found that antiplatelet drugs had no significant influence on the outcome. Resistance to hydroxyurea is defined as a platelet count of greater than 600,000/mcL after 3 months of at least 2 g per day of hydroxyurea or a platelet count greater than 400,000/ μ L and a white blood count of less than 2,500/ μ L or a hemoglobin less than 10 g/dL at any dose of hydroxyurea.

In a case-controlled observational study of 65 low-risk patients (<60 years of age, platelet count <1,500 \times 10⁹/L, and no history of thrombosis or hemorrhage) with a median follow-up of 4.1 years, the thrombotic risk of 1.91 cases per 100 patient years and hemorrhagic risk of 1.12 cases per 100 patient years was not increased over the normal controls.

A prospective, randomized trial of 809 patients compared hydroxyurea plus aspirin with anagrelide plus aspirin. Although the platelet-lowering effect was equivalent, the anagrelide group had significantly more thrombotic and hemorrhagic events (hazard ratio [HR], 1.57; P = .03) and more myelofibrosis (HR, 2.92; P = .01). No differences were seen for myelodysplasia or acute leukemia. [Level of evidence: 1iiA]

Many clinicians use hydroxyurea or platelet apheresis prior to elective surgery to reduce the platelet count and to prevent postoperative thromboembolism. No prospective or randomized trials document the value of this approach.

Among **low-risk patients** (defined as age 60 years or younger with no prior thrombotic episodes), a retrospective review of 300 patients showed benefit for antiplatelet agents in reducing venous thrombosis in JAK2-positive cases and in reducing arterial thrombosis in patients with cardiovascular risk factors. Balancing the risks and benefits of

	<p>aspirin for low-risk patients can be difficult. In an extrapolation of the data from trials of p. vera, low-dose aspirin to prevent vascular events has been suggested, but there are no data from clinical trials to address this issue.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Primärstudien**

<p>Trelinski et al. (2009): The influence of low-dose aspirin and hydroxyurea on platelet-leukocyte interactions in patients with essential thrombocythemia. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis 2009; 20 (8): 646-51.[17]</p>	<p><u>Studienziel:</u> Effekt von Aspirin und Hydroxyurea (HU) auf die Funktion der Blutplättchen, Leukozyten und der Bildung von Blutplättchen/Leukozyten Konjugaten in Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie</p> <p><u>Vergleich:</u> Aspirin oder HU vs. Placebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Blutmarker (P-Selektin Expression; Blutplättchen/Leukozyten Konjugate)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 60 Studienteilnehmer; 40 Patienten vs. 20 gesunde Kontrollen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Patienten wurden eingeteilt in zwei Risikogruppen (Niedrig-Risiko Patienten und Hoch-Risiko Patienten). Alle Niedrig-Risiko Patienten wurden mit Aspirin behandelt, alle Hoch-Risiko Patienten mit HU. <i>Hinweis: Bei der Ergebniswiedergabe, werden aufgrund des relevanten Anwendungsgebietes nur die Ergebnisse zu den hoch-Risiko Patienten berücksichtigt.</i> • <u>P-Selektin Expression:</u> Allgemein lagen die Werte in der Gruppe der Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie höher. Es zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg an P-Selektinen nach einer HU Therapie sowohl zum basalen Zeitpunkt ($p < 0.001$), als auch nach einer Stimulation mit ADP/Coll ($p < 0.001$). <p><u>Bildung von Blutplättchen/Leukozyten Konjugaten:</u> Allgemein lagen die Werte in der Gruppe der Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie höher. Eine Behandlung mit HU führte zu einer stat. signifikanten Abnahme an Blutplättchen/Monozyt Konjugaten (nach einer Stimulation mit ADP/Coll) → <u>Vorher:</u> 41.67 (27.64-57.40) vs. <u>Nachher:</u> 33.68 (18.15-53.32); $p < 0.05$). Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Blutplättchen/Monozyt Konjugaten zum basalen Zeitpunkt und der Blutplättchen/polymorphnuklearen Konjugaten (basal/nach Stimulation mit ADP/Coll).</p>
<p>Harrison et al. (2005): Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;</p>	<p><u>Population:</u> Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie</p> <p><u>Vergleich:</u> Anagrelid vs. HU (<i>Hinweis: Alle Patienten erhielten zusätzlich niedrig-dosiertes Aspirin</i>)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Kombinationsendpunkt bestehend aus Risiko einer arteriellen Thrombose (Myokardinfarkt, nicht stabile Angina, Gehirnschäden, transitorische ischämische

353 (1): 33-45.[6]

Siehe auch: Cacciola RR, Di FE, Pezzella F, Tibullo D, Giustolisi R, Cacciola E. Effect of anagrelide on platelet coagulant function in patients with essential thrombocythemia. Acta Haematol 2007; 118 (4): 215-8. [3]

Attacken, oder peripheren arteriellen Thrombosen), venöse Thrombose (tiefe Venenthrombosen, splanchnischen Venenthrombosen, pulmonale Embolien), schwere Blutungen, oder Tod durch thrombotische bzw. Blutungsursachen

- Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum ersten Auftreten eines arteriellen oder thrombotischen Ereignisses, Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren Blutung, Zeit bis zum Tod, Inzidenz einer Umwandlung in einer Thrombose, akute myeloische Leukämie, Myelodysplasie oder Polycythemia vera, Kontrolle der Blutplättchenanzahl

Ergebnisse:

- Kontrolle der Blutplättchenanzahl: Nach 9 Monaten und weitergehen, zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es zeigte sich lediglich nach 3 und 6 Monaten eine stat. signifikant höhere Anzahl an Blutplättchen in der Anagrelid Gruppe im Vergleich zur HU Gruppe ($p < 0.001$). Die mediane Anzahl an weißen Blutkörperchen war ab 3 Monaten nach der Randomisierung und weiter bleibend, stat. signifikant niedriger in der HU Gruppe im Vergleich zu der Anagrelid Gruppe ($p < 0.001$).
- Vaskuläre Endpunkte:
 - Es zeigte sich ein stat. signifikant höheres Risiko unter der Anagrelid Gruppe hinsichtlich des primären Kombinationsendpunktes (arterielle oder venöse Thrombosen, schwere Blutungen oder Tod durch vaskuläre Ursachen) (OR: 1.57; 95%KI: 1.04-2.37; $p = 0.03$).
 - Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich zudem ein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen zum Nachteil von Anagrelid. Arterielle Thrombosen traten zweimal häufiger unter der Anagrelid Gruppe auf (OR: 2.16; 95%KI: 1.27-3.69; $p = 0.004$). Es zeigten sich stat. signifikant mehr transitorische ischämische Attacken in der Anagrelid Gruppe (14 vs. 1; OR: 5.72; 95%KI: 2.08-15.73; $p < 0.001$).
 - Andere Endpunkte traten numerisch, jedoch nicht stat. signifikant, häufiger unter der Anagrelid Gruppe auf.
 - Zusätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg an schweren Blutungen unter Anagrelid (OR: 2.61; 95%KI: 1.27-5.33; $p = 0.008$), darunter stat. signifikant gastrointestinale Blutungen (OR: 1.33; 95%KI: 1.33-9.44; $p = 0.01$).
 - Gegensätzlich dazu, zeigte sich ein stat. signifikant geringeres Risiko unter Anagrelid hinsichtlich venöser Thromboembolien (OR: 0.27; 95%KI: 0.11-0.71; $p = 0.006$) und tiefe Ve-

	<p>nenthrombosen (OR: 0.20; 95%KI: 0.06-0.71; p=0.009).</p> <p><u>Hinweis:</u> Die Studie war nicht gepowert um Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zu identifizieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Entwicklung der Erkrankung:</u> Stat. signifikant erhöhte Rate an einer Myelofibrose-Entwicklung (OR: 2.92; 95%KI: 1.24-6.86; p=0.01), worunter 3/21 Patienten starben (→ alle davon gehörten zu der Anagrelid Gruppe). • <u>Sicherheit und unerwünschte Ereignisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stat. signifikant mehr Patienten unter einer Anagrelid Therapie brachen die Studie ab (148 vs. 79; p<0.001). Darunter brachen stat. signifikant mehr Patienten unter der Anagrelid Therapie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen oder aufgrund dem Eintreten eines Endpunktes bzw. einer Nebenwirkung ab (OR: 88 vs. 43; p<0.001). ○ Zusätzlich waren die Raten nicht-thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse, gastrointestinaler Ereignisse, nicht-kardialen Ödeme, Kopfschmerzen stat. signifikant höher unter der Anagrelid Therapie. ○ Gegenätzlich zeigte sich, dass dermatologische Nebenwirkungen stat. signifikant häufiger unter der Therapie mit HU auftraten (keine allgemein stat. Zahl gegeben). <p><u>Unterschied Ergebnisse Studie von Harrison (2005) vs, Cacciola (2007):</u></p> <p>→ In Harrison 2005 zeigte sich ein vermehrtes Auftreten an Thrombosen und Blutungen unter einer Therapie mit Anagrelid plus Aspirin. In der Studien von Cacciola 2007 zeigte sich unter derselbigen Therapie eine Noramlisierung der Blutplättchenfunktion, wenn gegen HU plus Aspirin verglichen wurde.</p>
<p>Kiladjian et al. (2005): Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. [Review] [42 refs].</p>	<p>1980 initiierte randomisierte Studie zur Behandlung von Polycythemia Vera mit Hydroxyurea und Pipobroman → finale Resultate</p> <p><u>Population:</u> Patienten <65 Jahre mit einer Polycythemia vera</p> <p><u>Vergleich:</u> HU vs. Pipobroman</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Entwicklung zu akute myeloische Leukämie (AML)/ myelodysplastische Syndrom (MDS) und Myelofibrose (MF), Vaskuläre Ereignisse</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben:</u> Das mediane Gesamtüberleben der vollständigen Kohorte lag bei 17 Jahren (95%KI:15.4-19.4 Jahre). Stat.

Seminars in
Thrombosis &
Hemostasis 2006;
32 (4 Pt 2): 417-
21. [7]

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zum Vorteil von HU (HR: 20.3 Jahre (95%KI: 16.4-25.0 Jahre) vs. HR: 15.4 Jahre (95%KI: 13.4-17.0 Jahre); $p=0.008$). Dieses Ergebnis blieb auch nach der Auswertung der follow-up Daten stat. signifikant ($p=0.026$).

Hinweis: 21% der Patienten bekamen beide Behandlungen (durch Therapiewechsel). Ein Wechsel von einer HU Behandlung zu einer Behandlung mit Pipobroman, erhöhte stat. signifikant das Mortalitätsrisiko (HR: 2.06; 95%KI: 1.09-3.87; $p=0.26$), wenn verglichen wird mit Patienten die weiterhin mit HU behandelt wurden. Umgekehrt wurde das Risiko nicht erhöht (Switch: Pipobroman → HU).

• Entwicklung zu AML/MDS und MF:

- Nach 10, 15 und 20 Jahren, war die kumulative Inzidenz einer AML/MDS, bei der vollständigen Kohorte, statistische signifikant unterschiedlich zwischen einer Behandlung mit HU (6.6%, 16.5% und 24.2 %) und einer Behandlung mit Pipobroman (13.1%, 34.1% und 52.1%; $p=0.004$).
- Die kumulative Inzidenz einer Myelofibrose nach 10,15 und 20 Jahren, war stat. signifikant unterschiedlich mit 15.5%, 24.3% und 31.6% unter einer Behandlung mit HU (94 Patienten) vs. 5.1%, 9.8% und 21.3% unter einer Behandlung mit Pipobroman (130 Patienten) ($p=0.02$).
- Patienten die in der vollständigen follow-up Periode nur eine Behandlung bekamen, zeigten eine stat. signifikant unterschiedliche kumulative Inzidenz der AML/MDS nach 10,15 und 20 Jahren (HU: 7.3, 10.7 und 16.6% vs. Pipobroman: 14.6%, 34% und 49.4%; $p=0.002$).

Vaskuläre Ereignisse: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.

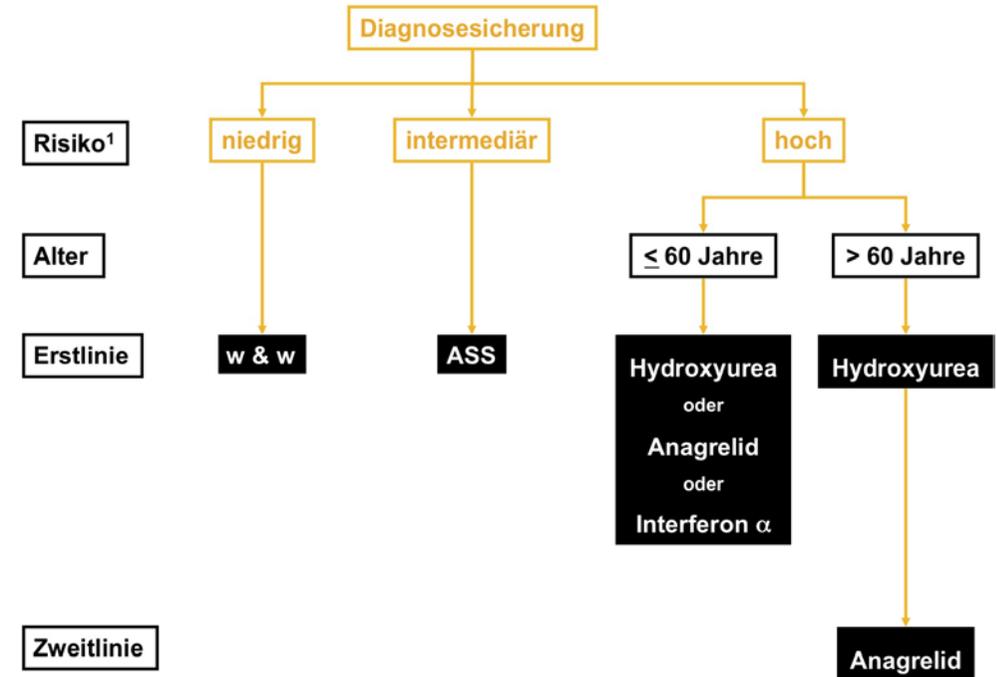
Anlage I: Algorithmen zum therapeutischen Vorgehen (Quelle: DGHO)

Polycythaemia Vera



¹Alternativen: bei Patienten < 40 a: (Peg)Interferon α
 bei Patienten > 75 a: Busulfan / P³² / (Pipobroman - nicht in D)
 w & w = watch & wait
 sorgfältige Überwachung hinsichtlich Übergang in höhere Risikogruppe

Essentielle Thrombozythämie

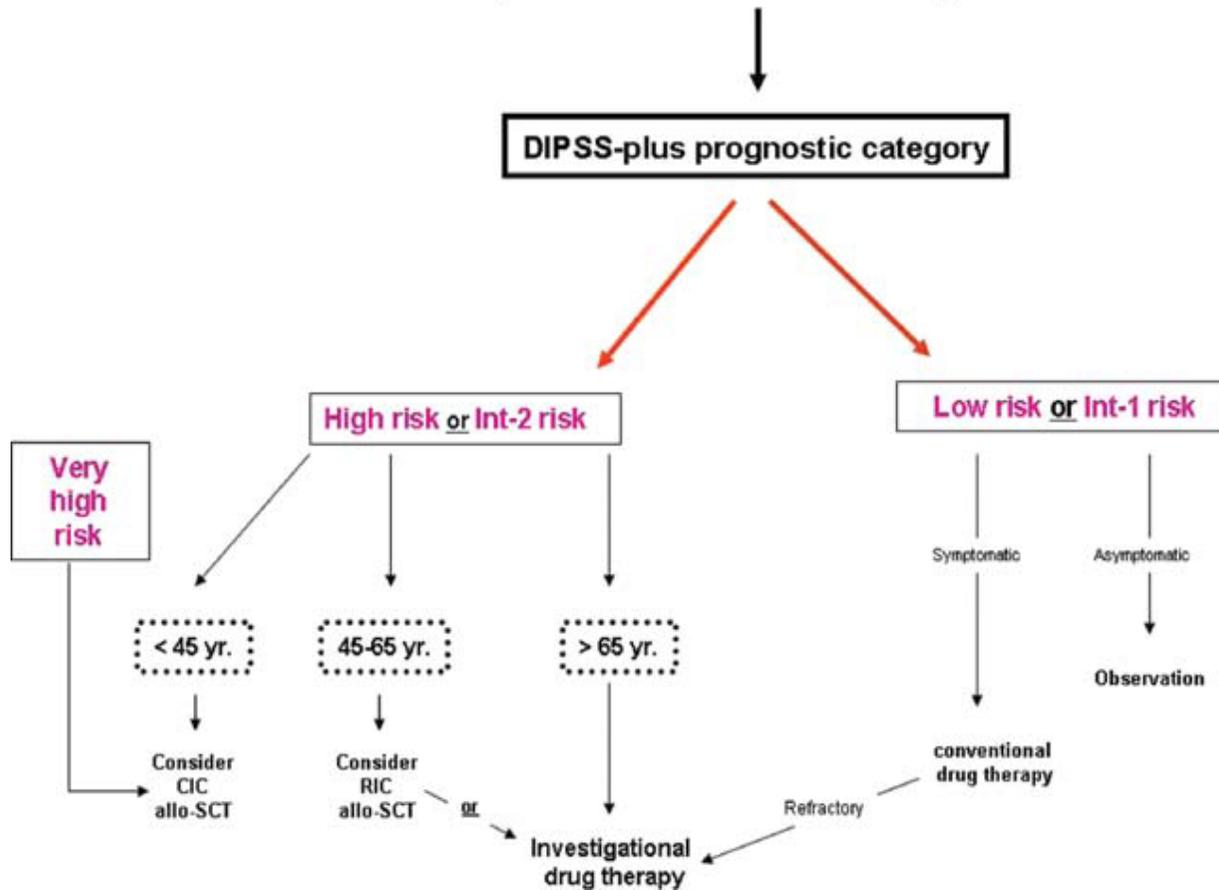


¹**Niedrigrisiko-Patienten:** außer Mikrozirkulationsstörungen keiner der Hochrisiko-Faktoren
Intermediärrisiko-Patienten: vaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie / Diabetes mellitus / Hypercholesterinämie / Nikotinabusus / positive Thrombophilie marker
Hochrisiko-Patienten: Alter > 60 Jahre / thromboembolische bzw. schwere Blutungskomplikationen / Thrombozytenzahl > 1.500.000 pro μ l

American Journal of Hematology: Primary Myelofibrosis (2012 update)

A. Tefferi, Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management, American Journal of Hematology 86:1018-1026, 2011

Myelofibrosis treatment algorithm



High, intermediate-2, intermediate-1, and low risk categories are according to the DIPSS-plus:

DIPSS(Dynamic International Prognostic Scoring System)-**plus** 8 risk factors for inferior survival:

- Age >65 years
- Hemoglobin <10 g/dL
- Leukocyte count >25 x 10⁹/L
- Circulating blasts ≥ 1%
- Presence of constitutional symptoms
- Presence of unfavorable karyotype
- Platelet count < 100 x 10⁹/L
- Presence of red cell transfusion need

Low Risk: no risk factors

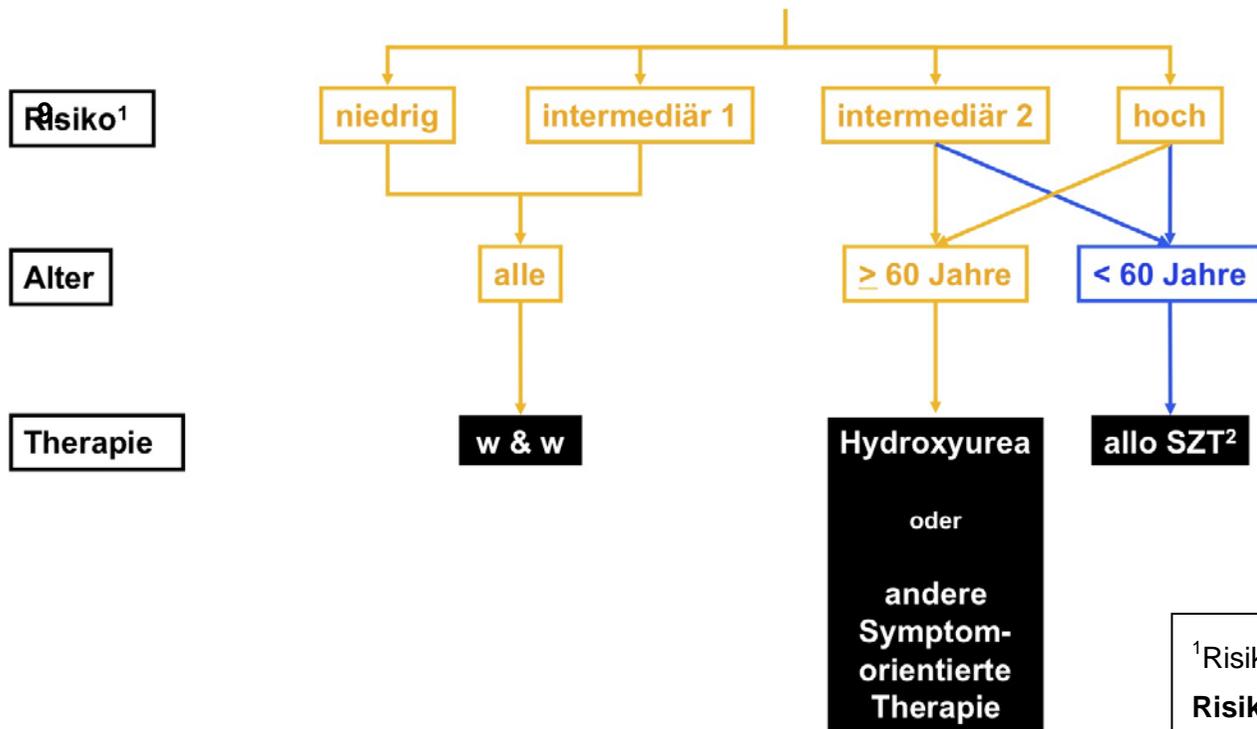
Intermediate-1 Risk: 1 risk factor

Intermediate-2 Risk: 2 or 3 risk factors

High Risk: ≥ 4 risk factors

Please note that a transfusion-dependent patient automatically has two risk factors because of transfusion need (one risk point) and hemoglobin < 10 g/dL (one risk point)

Primäre Myelofibrose



Risiko¹

Alter

Therapie

¹Risiko-Klassifikation:

Risiko-Faktoren:

- Alter > 65 Jahre
- Konstitutionelle Symptome (Fieber, Gewichtsverlust)
- Hb < 10 g/dL
- Leukozyten > 25000/μl
- Blasten im PB =1%

Niedrigrisiko: kein o.g. Kriterium liegt vor

Intermedärrisiko 1: ein o.g. Kriterium liegt vor

Intermedärrisiko 2: zwei o.g. Kriterien liegen vor

Hochrisiko: drei o.g. Kriterien liegen vor

10. Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 22.01.2014

#	Suchfrage: Spengalomalie/ Myelofibrose
1	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Splenomegaly] explode all trees
3	"myelofibroses":ti,ab,kw or "myelofibrosis":ti,ab,kw or "myeloproliferative":ti,ab,kw or splenomegal*:ti,ab,kw
4	myeloid*:ti,ab,kw and metaplasia*:ti,ab,kw
5	osteomyelofibros*:ti,ab,kw
6	"bone marrow fibrosis":ti,ab,kw or "bone marrow fibroses":ti,ab,kw
7	myeloscleros*:ti,ab,kw or nonleukemic myelos*:ti,ab,kw
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
9	#8 from 2009 to 2014

#	Suchfrage: Polycythemia Vera
1	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Thrombocythemia, Essential] explode all trees
3	polycythemia* or polycythaemia*:ti,ab,kw and vera or rubra or ruba:ti,ab,kw
4	erythremia*:ti,ab,kw
5	osler* or vaquez*:ti,ab,kw and "disease":ti,ab,kw
6	thrombocythemia or thrombocythaemia or thrombocytosis:ti,ab,kw
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
8	#7 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed (Medline) am 22.01.2014

#	Suchfrage: Spengalomalie/ Myelofibrose
1	"Primary Myelofibrosis"[Mesh]
2	Splenomegaly[Mesh]
3	myelofibros*[Title/Abstract] OR "MPF"[Title/Abstract]
4	myeloproliferativ*[Title/Abstract] OR "MPN"[Title/Abstract] OR "MPS"[Title/Abstract] OR "MPD"[Title/Abstract] OR "CMPD"[Title/Abstract]
5	splenomegal*[Title/Abstract]
6	myeloid*[Title/Abstract] AND metaplasti*[Title/Abstract]
7	osteomyelofibros*[Title/Abstract] OR osteofibrosi*[Title/Abstract]
8	("bone marrow fibrosis"[Title/Abstract]) OR "bone marrow fibroses"[Title/Abstract]
9	myeloscleros*[Title/Abstract] OR nonleukemic myelos*[Title/Abstract]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
12	(#10) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
13	#11 OR #12
14	(#13) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/22"[PDAT])

#	Suchfrage Polycythemia Vera
---	-----------------------------

1	(Polycythemia Vera[MeSH Terms]) OR "Thrombocytopenia, Essential"[Mesh]
2	(polycythemia*[Title/Abstract] OR polycythaemia*[Title/Abstract]) AND (vera[Title/Abstract] OR rubra[Title/Abstract])
3	erythremia*[Title/Abstract]
4	(osler*[Title/Abstract] OR vaquez*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract]
5	thrombocytopenia*[Title/Abstract] OR thrombocythaemia*[Title/Abstract] OR thrombocytosis[Title/Abstract]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(#6) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
9	#7 OR #8
10	(#9) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/22"[PDAT])

Leitlinien in PubMed (Medline) am 22.01.2014

#	Suchfrage: Spengalomalie/ Myelofibrose
1	"Primary Myelofibrosis"[Mesh]
2	Splenomegaly[Mesh]
3	myelofibros*[Title/Abstract] OR "MPF"[Title/Abstract]

4	myeloproliferativ*[Title/Abstract] OR "MPN"[Title/Abstract] OR "MPS"[Title/Abstract] OR "MPD"[Title/Abstract] OR "CMPD"[Title/Abstract]
5	splenomegal*[Title/Abstract]
6	myeloid*[Title/Abstract] AND metaplasia*[Title/Abstract]
7	osteomyelofibros*[Title/Abstract] OR osteofibrosi*[Title/Abstract]
8	("bone marrow fibrosis"[Title/Abstract]) OR "bone marrow fibroses"[Title/Abstract]
9	myeloscleros*[Title/Abstract] OR nonleukemic myelos*[Title/Abstract]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
15	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR consensus[Title])
16	(#15) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/22"[PDAT])

#	Suchfrage: Polycythemia Vera
1	(Polycythemia Vera[MeSH Terms]) OR "Thrombocythemia, Essential"[Mesh]
2	(polycythemia*[Title/Abstract] OR polycythaemia*[Title/Abstract]) AND (vera[Title/Abstract] OR rubra[Title/Abstract])
3	erythremia*[Title/Abstract]
4	(osler*[Title/Abstract] OR vaquez*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract]
5	thrombocythemia*[Title/Abstract] OR thrombocythaemia*[Title/Abstract] OR thrombocytosis[Title/Abstract]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
11	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR consensus[Title])
12	(#11) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/22"[PDAT])

11. Literatur:

1. **Ahmed W, Van Etten RA.** Signal transduction in the chronic leukemias: implications for targeted therapies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8 (1): 71-80.
2. **Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjan JJ, Kroger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A.** Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29 (6): 761-70.
3. **Cacciola RR, Di FE, Pezzella F, Tibullo D, Giustolisi R, Cacciola E.** Effect of anagrelide on platelet coagulant function in patients with essential thrombocythemia. *Acta Haematol* 2007; 118 (4): 215-8.
4. **Griesshammer M., Petrides PE, Lengfelder E.** Primäre Myelofibrose (PMF). Stand: März 2010. Berlin (Ger): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e V (DGHO) 2010; <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf> , Zugriff am 23.01.2014.
5. **Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, Wu G, Yan Y, Liang B, Tan J, Tang N.** Ruxolitinib for myelofibrosis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2013; (4): 927-31.
6. **Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR.** Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353 (1): 33-45.
7. **Kiladjan JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P.** Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. [Review] [42 refs]. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2006; 32 (4 Pt 2): 417-21.
8. **Matthews JH, Smith CA, Herst J, Lee D, Imrie K, Hematology Disease Site Group.** The Management of Malignant Thrombocytosis in Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Disease: Guideline Recommendations. Stand: Januar 2008. Toronto (ON): Cancer Care Ontario 2008; ([ARCHIVED2013 Nov]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.:6-9 ARCHIVED 2013): <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34319> , Zugriff am 23.01.2014.
9. **National Cancer Institute.** Primary Myelofibrosis (PDQ®). Stand:11/2013. Bethesda, MD (US): National Cancer Institut 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page4> , Zugriff am 23.01.2014.

10. **National Cancer Institute (NCI)**. Essential Thrombocythemia (PDQ®). Stand: Juli 2011. Bethesda, MD (US): National Cancer Institut 2011; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page4> , Zugriff am 23.01.2014.
11. **Nordic MPD Study Group**. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Stand: März 2008. (NOR) Den norske legeförening 2008; nicht mehr verfügbar! http://www.legeföreningen.no/asset/38584/1/38584_1.pdf, letzter Zugriff am 16.01.2012.
12. **Petrides PE, Griesshammer M., Lengfelder E**. Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET). Stand: April 2010. Berlin (Ger): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e V (DGHO) 2010; <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/essentielle-oder-primare-thrombozythaemie-et> , Zugriff am 23.01.2014.
13. **Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, Green AR, Michael NG, Gillece MH, Hall GW, Knapper S, Mead A, Mesa RA, Sekhar M, Wilkins B, Harrison CN**. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol 2012; 158 (4): 453-71.
14. **Squizzato A, Romualdi E, Middeldorp S**. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia 40. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD006503.
15. **Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, Middeldorp S**. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (4):
16. **Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ**. Does this patient have malaria? JAMA 2010; 304 (18): 2048-56.
17. **Trelinski J, Tybura M, molewski P, obak T, hojnowski K**. The influence of low-dose aspirin and hydroxyurea on platelet-leukocyte interactions in patients with essential thrombocythemia. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis 2009; 20 (8): 646-51.