



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

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

Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. Oktober 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang	20
6.1 Veröffentlichung	20
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen	26
2. Bewertungsentscheidung	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2 Nutzenbewertung	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.4 Therapiekosten	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	34
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36

5.1	Stellungnahme der Betroffenen Firma GmbH.....	36
5.2	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	83
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	88
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	111
D.	Anlagen.....	119
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	119
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	138

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

Der Wirkstoff Ruxolitinib wurde am 15. September 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 7. März 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V beschlossen. In seiner Sitzung am 6. November 2014 hat der G-BA über die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V beschlossen.

Am 11. März 2015 hat Ruxolitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. April 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ruxolitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2015 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.

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, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und eines vom IQWiG erstellten Addendums 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 Fachinformation²:

Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Fachinformation Jakavi®, Stand: April 2015

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. In der Indikation Polycythaemia vera liegt in Deutschland lediglich für Hydroxyurea (synonym Hydroxycarbamid) eine Zulassung vor.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die Phlebotomie sowie im Einzelfall auch eine Splenektomie, Milzbestrahlung oder allogene Stammzell-transplantation in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. Die früheren Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Ruxolitinib beziehen sich auf ein anderes Anwendungsgebiet.
- 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.

Die gängige Therapie zur Absenkung eines erhöhten Hämatokrit-Werts besteht in der Phlebotomie und, insbesondere wenn ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse vorliegt, in der zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea. Tritt eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea auf, so ist es in Abhängigkeit des spezifischen Intoleranz- oder Resistenzkriteriums in vielen Fällen möglich, die Therapie mit Hydroxyurea nach temporärer Unterbrechung wieder aufzunehmen oder mit einer niedrigeren Dosis fortzuführen, gegebenenfalls in Kombination mit Phlebotomien. Um Unterbrechungen in der Hydroxyurea-Therapie zu überbrücken, ist es möglich, mit der Anwendung von Phlebotomien zu beginnen oder deren Häufigkeit zu erhöhen. In Abhängigkeit patientenindividueller Krankheitscharakteristika und gegebenenfalls ergänzend zur medikamentösen Therapie können auch Bestrahlungen der Milz angezeigt sein.

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 in der Indikation Polycythaemia vera wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die pivotale RESPONSE-Studie vorgelegt.

In diese multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudie wurden insgesamt 222 Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, im Verhältnis 1:1 eingeschlossen.

In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib gegenüber BAT (Best-Available-Therapy) untersucht. Die Patienten im Interventionsarm erhielten entsprechend der Fachinformation in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit eine Dosierung zwischen 5 mg und 25 mg Ruxolitinib zweimal täglich. Im Vergleichsarm standen dem behandelnden Studienarzt mehrere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, aus denen die für den Patienten individuell indizierte Therapie ausgewählt werden sollte. Etwa 75 % der Patienten wurden beobachtet oder mit Hydroxyurea behandelt; 25 % der Patienten wurden mit den

in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffen Interferon α , Anagrelid, Pipobroman, Thalidomid oder Lenalidomid behandelt.

Aderlass (Phlebotomie) war als Begleittherapie vorgesehen, wenn ein Hämatokrit-Wert über 45 % festgestellt wurde und gegenüber Studieneinschluss um mindestens 3 % angestiegen war, beziehungsweise unabhängig vom Ausgangswert bei einem Hämatokrit-Wert von mindestens 48 %.

Im Rahmen der Studie erhobene Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, thromboembolische Ereignisse, der allgemeine Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse. Symptome der Erkrankung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erfasst.

Die primäre Datenanalyse erfolgte am 15.01.2014 nachdem die Patienten mindestens 48 Wochen behandelt wurden. Ab Behandlungswoche 32 konnten die Patienten im Vergleichsarm jedoch in den Interventionsarm wechseln, sofern der primäre Studienendpunkt, die Hämatokritkontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 %, nicht erreicht wurde. Circa 86 % der Patienten im Vergleichsarm wechselten ab Woche 32 in den Ruxolitinib-Arm. Aufgrund des hohen Crossover-Anteils wurden post-hoc Auswertungen zu Woche 32 durchgeführt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der RESPONSE-Studie können trotz des hohen Anteils nicht-zulassungskonform behandelter Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, weil Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen und sich in der Größe der Effekte nicht wesentlich unterscheiden.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Gesamtüberleben

In der RESPONSE-Studie traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf. In Anbetracht des langsamen Verlaufs der Erkrankung und der kurzen Beobachtungsdauer ist die Aussagekraft der Studie zu diesem Endpunkt limitiert. Da überdies bereits ab Woche 32 ein Großteil der Studienpatienten im Vergleichsarm in den Ruxolitinib-Arm wechselten, ist auch die Aussagekraft der Ergebnisse, die zu späteren Zeitpunkten erhoben wurden, äußerst begrenzt. Daher können die Ergebnisse der späteren Erhebungszeitpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

In der Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

Morbidität

Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie

Hinsichtlich der Einzelkomponente „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ des kombinierten, primären Studienendpunkts „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 %“ lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (60 % vs. 19,6 %; RR: 2,70; 95 %-KI: [1,87; 3,90]; $p < 0,001$).

Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und die dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für

behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert.

Im Stellungnahmeverfahren wurde auf eine publizierte randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera verwiesen, in der bei einem Hämatokrit-Zielwert von < 45 % im Vergleich zu einem Hämatokrit-Zielwert von 45 – 50 % signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle und thromboembolischen Ereignisse auftraten³.

Die Ergebnisse dieser Studie reichen allerdings noch nicht aus, den in der RESPONSE-Studie erhobenen Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ als Surrogat für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ heranzuziehen.

Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 %

Durch die Behandlung mit Ruxolitinib konnte das Milzvolumen in der RESPONSE-Studie bei einem signifikant höheren Anteil an Patienten um mindestens 35 % reduziert werden (38,2 % vs. 0,9 %; RR: 42,76; 95 %-KI: [5,99; 305,31]; $p < 0,001$).

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität ist patientenrelevant.

Thromboembolische Ereignisse

Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wurde in der RESPONSE-Studie über den SMQ⁴-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ operationalisiert.

Zu Woche 32 lag zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR: 0,17; 95 %-KI: [0,02; 1,37]; $p = 0,120$).

Transformation der Erkrankung

Eine Transformation der Erkrankung lag vor, wenn ein Übergang in eine akute Leukämie oder Myelofibrose festgestellt wurde. Im Ruxolitinib-Arm trat dieses Ereignis bei drei Patienten, im Vergleichsarm bei einem Patienten auf. Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen ist nicht statistisch signifikant (RR: 3,03; 95 %-KI: [0,32; 28,66]; $p = 0,326$).

Gesundheitszustand (PGI-C)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels des patientenberichteten Fragebogens „Patients Global Impression of Change“ erhoben. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib. Zu Woche 32 berichteten insgesamt 91,5 % der Patienten im Ruxolitinib-Arm einen verbesserten Gesundheitszustand (sehr viel besser oder viel besser oder wenig besser), gegenüber 35,9 % der Patienten im Vergleichsarm. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands (wenig schlechter oder viel schlechter) wurde von 1,1 % (Ruxolitinib-Arm) beziehungsweise 18,5 % (Vergleichsarm) der Patienten berichtet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Hinsichtlich der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 lagen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Appetitlosigkeit vor. Für diese Endpunkte erreichten in der Responderanalyse signifikant mehr Patienten zu Woche 32 eine relevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte. Hinsichtlich der

³ Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013 Jan 3; 368(1):22-33.

⁴ Standardized MedDRA Query

Endpunkte Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Die Nebenwirkung „Dyspnoe“ trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.

Zusammenfassend liegt für die Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es zeigten sich Vorteile durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch den höheren Anteil von Patienten, die eine Hämatokrit-Kontrolle mit dadurch bedingter Phlebotomiefreiheit und/oder eine Reduktion des Milzvolumens um mehr als 35 % verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome erreichten. Darüber hinaus zeigte sich eine Verbesserung der Morbiditätsendpunkte Fatigue und Appetitlosigkeit. Insgesamt wird damit für die Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der RESPONSE-Studie mittels der Funktionsskalen und der Skala zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands lag zum Erhebungszeitpunkt Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (RR: 3,53; 95 %-KI: [2,12; 5,88]; $p < 0,001$).

Auch für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ ergab die Responderanalyse statistisch signifikante und relevante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib (RR: 3,36; 95 %-KI: [1,74; 6,48]; $p < 0,001$).

In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt sowohl für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ als auch für die Skala zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des EORTC-QLQ-C30 ein Vorteil von Ruxolitinib vor. Die Vorteile von Ruxolitinib in der Endpunktkategorie Lebensqualität stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für die Patienten dar, insbesondere eine spürbare Linderung der Erkrankung. Somit ist eine Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ gerechtfertigt.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

Eine Dyspnoe trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (10,0 % vs. 1,8 %; RR: 5,55; 95 %-KI: [1,26; 24,46]; $p = 0,010$). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse zum Symptom Dyspnoe, die mittels des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, einen Vorteil von Ruxolitinib. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.

Für Muskelspasmen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ruxolitinib vor (11,8 % vs. 4,5 %; RR: 2,62; 95 %-KI: [0,97; 7,11]; $p = 0,049$).

Hinsichtlich der Gesamtraten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE⁵-Grad 3 oder 4) liegen keine statistisch signifikanten

⁵ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Unterschiede zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm vor. Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Therapie im Vergleichsarm, im Gegensatz zum Interventionsarm, verändert werden konnte, ohne dass dies als Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfasst wurde.

Zusammenfassend werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

Fazit

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. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

Vorteile von Ruxolitinib zeigten sich in der Endpunktkategorie Morbidität durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch eine Verringerung von Phlebotomien aufgrund einer verbesserten Hämatokrit-Kontrolle, durch die Reduktion des Milzvolumens verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, durch eine Verbesserung der Morbiditätsendpunkte Fatigue und Appetitlosigkeit sowie in der Endpunktkategorie Lebensqualität in Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die körperliche Funktion.

Aufgrund der kurzen Studiendauer fehlen jedoch Langzeitdaten zu den für die Patienten relevanten thromboembolischen Ereignissen, zur kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Der Nutzenbewertung liegt mit der RESPONSE-Studie nur eine Studie zugrunde. Aufgrund des offenen Studiendesign sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.

Im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie wurden 25 % der Patienten im Rahmen der Best-Available-Therapy mit Arzneimitteln behandelt, die in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen sind und nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden. Da Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu den bewertungsrelevanten Endpunkten in der Studienpopulation die zulassungskonform behandelt wurde und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen, kann die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine stratifizierte Zuteilung der Patienten zur Subgruppe der zulassungskonform behandelten und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch nicht. Die Randomisierung ist für die Sensitivitätsanalyse aufgehoben und es kann nicht gewährleistet werden, dass die grundlegenden Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur

zulassungskonform behandelten Subpopulation können daher nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind infolge dessen mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.

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).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz der Polycythaemia vera sowie aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jakavi® (Wirkstoff: Ruxolitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2015):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ruxolitinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. September 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die Kosten der Phlebotomie sind nicht bezifferbar, da eine gesonderte Abrechnung der ambulanten Behandlung nicht vorgesehen ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der Polycythaemia vera hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z.B. großes Blutbild) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

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 21. Januar 2015, eingegangen am 22. Januar 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. Februar 2015 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. März 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 8. April 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. April 2015 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. Juli 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 25. August 2015 statt.

Mit Schreiben vom 26. August 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. September 2015 übermittelt.

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 6. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. August 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. September 2015 15. September 2015 29. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. Oktober 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 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 16. Juli 2015 (BAnz AT 01.10.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ruxolitinib in dem Anwendungsgebiet „Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose“ gemäß dem Beschluss vom 6. November 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ruxolitinib

Beschluss vom: 15. Oktober 2015

In Kraft getreten am: 15. Oktober 2015

BAnz AT 12.11.2015 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2015):

Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse der RESPONSE-Studie nach Endpunkten⁶:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		Best-Available-Therapy (BAT)		Ruxolitinib vs. BAT RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	111	0 (0)	k. A.
Morbidität					
Thromboembolische Ereignisse	110	1 (0,9)	111	6 (5,4)	0,17 [0,02; 1,37] 0,120
Transformation der Erkrankung ^a	110	3 (2,7)	111	1 (0,9)	3,03 [0,32; 28,66] 0,326 ^b
Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für Phlebotomie	110	66 (60)	112	22 (19,6)	2,70 [1,87; 3,90] < 0,001

⁶ Ergebnisse der RESPONSE-Studie: Auswertungen zu Woche 32 aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-13) und dem Addendum zum Auftrag A15-13.

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		Best-Available-Therapy (BAT)		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Phlebotomien in Woche 1-7	110	18 (16,4)	112	24 (21,4)	0,76 [0,44; 1,33] 0,517 ^b
Phlebotomien in Woche 8-32	106	21 (19,8)	109	68 (62,4)	0,32 [0,21; 0,48] < 0,001 ^b
Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 %	110	42 (38,2)	112	1 (0,9)	42,76 [5,99; 305,31] < 0,001
Gesundheitszustand (PGI-C)					
Sehr viel besser	94	35 (37,2)	103	4 (3,9)	k. A. < 0,001 ^c
Viel besser	94	39 (41,5)	103	10 (9,7)	
Wenig besser	94	12 (12,8)	103	23 (22,3)	
Keine Veränderung	94	7 (7,4)	103	47 (45,6)	
Wenig schlechter	94	1 (1,1)	103	15 (14,6)	
Viel schlechter	94	0 (0)	103	4 (3,9)	
Sehr viel schlechter	94	0 (0)	103	0 (0)	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^d					
Fatigue	110	63 (57,3)	112	45 (40,2)	1,42 [1,08; 1,88] 0,011
Übelkeit/Erbrechen	110	20 (18,2)	112	17 (15,2)	1,19 [0,66; 2,16] 0,592
Schmerzen	110	52 (47,3)	112	40 (35,7)	1,33 [0,97; 1,82] 0,079
Dyspnoe	110	35 (31,8)	112	18 (16,1)	1,98 [1,20; 3,27] 0,006
Schlafstörungen	110	40 (36,4)	112	31 (27,7)	1,32 [0,89; 1,94] 0,161
Appetitlosigkeit	110	31 (28,2)	112	17 (15,2)	1,86 [1,09; 3,16] 0,023
Obstipation	110	24 (21,8)	112	20 (17,9)	1,23 [0,72; 2,08] 0,500
Diarrhö	110	23 (20,9)	112	17 (15,2)	1,38 [0,78; 2,44] 0,299
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)^d					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	110	52 (47,3)	112	15 (13,4)	3,53 [2,12; 5,88] < 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		Best-Available-Therapy (BAT)		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Körperliche Funktion	110	33 (30,0)	112	10 (8,9)	3,36 [1,74; 6,48] < 0,001
Rollenfunktion	110	35 (31,8)	112	24 (21,4)	1,48 [0,95; 2,32] 0,082
Emotionale Funktion	110	34 (30,9)	112	24 (21,4)	1,44 [0,92; 2,26] 0,110
Kognitive Funktion	110	29 (26,4)	112	23 (20,5)	1,28 [0,80; 2,08] 0,306
Soziale Funktion	110	32 (29,1)	112	25 (22,3)	1,30 [0,82; 2,06] 0,249
Nebenwirkungen					
SUE	110	15 (13,6)	111	10 (9,0)	1,51 [0,71; 3,22] 0,290 ^b
Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)	110	36 (32,7)	111	32 (28,8)	1,14 [0,76; 1,69] 0,560 ^b
Pruritus	110	15 (13,6)	111	25 (22,5)	0,61 [0,34; 1,08] 0,096 ^b
Muskelspasmen	110	13 (11,8)	111	5 (4,5)	2,62 [0,97; 7,11] 0,049 ^b
Dyspnoe	110	11 (10)	111	2 (1,8)	5,55 [1,26; 24,46] 0,010 ^b
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten				
<p>^a Transformation in akute Leukämie bzw. Myelofibrose ^b Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) ^c Exakter Test von Fisher ^d Responderanalyse: Patienten mit Verbesserung \geq 10 Punkten; LOCF- Methode</p> <p><u>Verwendete Abkürzungen:</u> BAT: best available therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGI-C: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Ca. 240 - 1 470 Patienten

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jakavi® (Wirkstoff: Ruxolitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002464/WC500133223.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ruxolitinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie 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 5 - 25 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)				
Hydroxyurea	kontinuierlich, 500 - 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)				
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Anwendungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ruxolitinib	5 - 20	56	730 - 1 460 ⁸
Phlebotomie	nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)			
Hydroxyurea	500	100	365 - 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)			
Phlebotomie	nicht zutreffend		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ruxolitinib	2 167,76 € - 4 278,20 € ⁹	2 045,46 € - 4 035,37 € [1,77 € ¹⁰ ; 120,53 € - 241,06 € ¹¹]
Phlebotomie	keine Angaben ¹²	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)		
Hydroxyurea	151,11 €	131,61 € [1,77 € ¹⁰ ; 17,73 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)		
Phlebotomie	keine Angaben ¹²	nicht zutreffend

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ruxolitinib	26 664,03 € - 79 267,96 €
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)	
Hydroxyurea	480,38 € - 960,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)	
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Oktober 2015 in Kraft.

⁷ Größte Packung.

⁸ Verbrauch für zweimal tägliche Dosis von je 25 mg.

⁹ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹² Nicht gesondert abrechenbar, da Bestandteil der Grundpauschale(n).

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

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung



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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 15. Oktober 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 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 16. Juli 2015 (BAnz AT 01.10.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ruxolitinib in dem Anwendungsgebiet „Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose“ gemäß dem Beschluss vom 6. November 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ruxolitinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2015):

Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse der RESPONSE-Studie nach Endpunkten¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		Best-Available-Therapy (BAT)		Ruxolitinib vs. BAT RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	111	0 (0)	k. A.
Morbidität					
Thromboembolische Ereignisse	110	1 (0,9)	111	6 (5,4)	0,17 [0,02; 1,37] 0,120
Transformation der Erkrankung ^a	110	3 (2,7)	111	1 (0,9)	3,03 [0,32; 28,66] 0,326 ^b
Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für Phlebotomie	110	66 (60)	112	22 (19,6)	2,70 [1,87; 3,90] < 0,001

¹ Ergebnisse der RESPONSE-Studie: Auswertungen zu Woche 32 aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-13) und dem Addendum zum Auftrag A15-13.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		Best-Available-Therapy (BAT)		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Phlebotomien in Woche 1 – 7	110	18 (16,4)	112	24 (21,4)	0,76 [0,44; 1,33] 0,517 ^b
Phlebotomien in Woche 8 – 32	106	21 (19,8)	109	68 (62,4)	0,32 [0,21; 0,48] < 0,001 ^b
Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 %	110	42 (38,2)	112	1 (0,9)	42,76 [5,99; 305,31] < 0,001
Gesundheitszustand (PGI-C)					
Sehr viel besser	94	35 (37,2)	103	4 (3,9)	k. A. < 0,001 ^c
Viel besser	94	39 (41,5)	103	10 (9,7)	
Wenig besser	94	12 (12,8)	103	23 (22,3)	
Keine Veränderung	94	7 (7,4)	103	47 (45,6)	
Wenig schlechter	94	1 (1,1)	103	15 (14,6)	
Viel schlechter	94	0 (0)	103	4 (3,9)	
Sehr viel schlechter	94	0 (0)	103	0 (0)	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d					
Fatigue	110	63 (57,3)	112	45 (40,2)	1,42 [1,08; 1,88] 0,011
Übelkeit/Erbrechen	110	20 (18,2)	112	17 (15,2)	1,19 [0,66; 2,16] 0,592
Schmerzen	110	52 (47,3)	112	40 (35,7)	1,33 [0,97; 1,82] 0,079
Dyspnoe	110	35 (31,8)	112	18 (16,1)	1,98 [1,20; 3,27] 0,006
Schlafstörungen	110	40 (36,4)	112	31 (27,7)	1,32 [0,89; 1,94] 0,161
Appetitlosigkeit	110	31 (28,2)	112	17 (15,2)	1,86 [1,09; 3,16] 0,023
Obstipation	110	24 (21,8)	112	20 (17,9)	1,23 [0,72; 2,08] 0,500
Diarrhö	110	23 (20,9)	112	17 (15,2)	1,38 [0,78; 2,44] 0,299



Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		Best-Available-Therapy (BAT)		Ruxolitinib vs. BAT RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)^d					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	110	52 (47,3)	112	15 (13,4)	3,53 [2,12; 5,88] < 0,001
Körperliche Funktion	110	33 (30,0)	112	10 (8,9)	3,36 [1,74; 6,48] < 0,001
Rollenfunktion	110	35 (31,8)	112	24 (21,4)	1,48 [0,95; 2,32] 0,082
Emotionale Funktion	110	34 (30,9)	112	24 (21,4)	1,44 [0,92; 2,26] 0,110
Kognitive Funktion	110	29 (26,4)	112	23 (20,5)	1,28 [0,80; 2,08] 0,306
Soziale Funktion	110	32 (29,1)	112	25 (22,3)	1,30 [0,82; 2,06] 0,249
Nebenwirkungen					
SUE	110	15 (13,6)	111	10 (9,0)	1,51 [0,71; 3,22] 0,290 ^b
Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)	110	36 (32,7)	111	32 (28,8)	1,14 [0,76; 1,69] 0,560 ^b
Pruritus	110	15 (13,6)	111	25 (22,5)	0,61 [0,34; 1,08] 0,096 ^b
Muskelspasmen	110	13 (11,8)	111	5 (4,5)	2,62 [0,97; 7,11] 0,049 ^b
Dyspnoe	110	11 (10)	111	2 (1,8)	5,55 [1,26; 24,46] 0,010 ^b
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten				

^a Transformation in akute Leukämie bzw. Myelofibrose^b Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)^c Exakter Test von Fisher^d Responderanalyse: Patienten mit Verbesserung ≥ 10 Punkten; LOCF-Methode**Verwendete Abkürzungen:**

BAT: best available therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGI-C: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Ca. 240 bis 1 470 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jakavi® (Wirkstoff: Ruxolitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2015):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ruxolitinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ruxolitinib	kontinuierlich, 2 x 5 – 25 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)				
Hydroxyurea	kontinuierlich, 500 – 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)				
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Anwendungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ruxolitinib	5 – 20	56	730 – 1 460 ³
Phlebotomie	nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)			
Hydroxyurea	500	100	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)			
Phlebotomie	nicht zutreffend		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ruxolitinib	2 167,76 € – 4 278,20 € ⁴	2 045,46 € – 4 035,37 € [1,77 € ⁵ ; 120,53 € – 241,06 € ⁶]
Phlebotomie	keine Angaben ⁷	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)		
Hydroxyurea	151,11 €	131,61 € [1,77 € ⁵ ; 17,73 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)		
Phlebotomie	keine Angaben ⁷	nicht zutreffend

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

² Größte Packung.

³ Verbrauch für zweimal tägliche Dosis von je 25 mg.

⁴ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁷ Nicht gesondert abrechenbar, da Bestandteil der Grundpauschale(n).



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ruxolitinib	26 664,03 € – 79 267,96 €
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie (medikamentös)	
Hydroxyurea	480,38 € – 960,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (nicht-medikamentös)	
Phlebotomie	patientenindividuell unterschiedlich

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Oktober 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. April 2015 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. Juli 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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:

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 \(Polycythaemia vera\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ruxolitinib (Polycythaemia vera)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-04-15-D-161)

- [Modul 1 \(496.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-829/2015-04-07_Modul1_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-829/2015-04-07_Modul1_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 2 \(462.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-830/2015-04-07_Modul2_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-830/2015-04-07_Modul2_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 3 \(989.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-831/2015-04-07_Modul3A_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-831/2015-04-07_Modul3A_Ruxolitinib.pdf)
- [Modul 4 \(5.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-832/2015-04-07_Modul4A_Ruxolitinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-832/2015-04-07_Modul4A_Ruxolitinib.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO \(468.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-834/Untertage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-834/Untertage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(174.1 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-167/2015-07-15_Informationen-zur-zweckmaessigen-Vergleichstherapie_Ruxolitinib-nAWG.pdf)
(https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-167/2015-07-15_Informationen-zur-zweckmaessigen-Vergleichstherapie_Ruxolitinib-nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet; Jakavi®)

Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage.

Stand der Information: Februar 2015

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 15.07.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(641.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2015
- Mündliche Anhörung: 25.08.2015

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 - 2015-04-15-D-161*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. 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 **05.08.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ruxolitinib - 2015-04-15-D-161* 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 beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 25.08.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.08.2015 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: Mitte Oktober 2015). 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/>)
- [Verfahren vom 15.05.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.08.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 18.08.2015

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	05.08.2015
medac GmbH	24.07.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.08.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Holler, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Hilf, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Skorupa, Fr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Weiß, Fr. Dr.
medac GmbH	Erdmann, Hr. Dr.
medac GmbH	Scheer, Hr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Wörmann, Hr. Prof. Dr.
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Werner, Hr. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Holler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hilf, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Skorupa, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Weiß, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Scheer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Betroffenen Firma GmbH

Datum	05. August 2015
Stellungnahme zu	Ruxolitinib (Jakavi®) – 2015-04-15-D-161
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Liste der Abkürzungen

AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BAT	Best Available 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
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HU	Hydroxycarbamid (von "Hydroxy <u>u</u> rea")
IDR	Incidence Density Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
OR	Odds Ratio
PGIC	Patient Global Impression of Change
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PV	Polycythaemia Vera
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SMQ	Standardized MedDRA Query
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TSS	Total Symptom Score
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Das IQWiG sieht in seinem Bericht für Ruxolitinib (Jakavi®) bei der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Novartis begrüßt die Feststellung eines Zusatznutzens durch das Institut, ist jedoch weiterhin davon überzeugt, dass für Ruxolitinib (Jakavi®) in dieser Indikation mit hoher Ergebnissicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist. Dieses lässt sich wie folgt begründen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufgrund des Fehlens zugelassener Therapiealternativen entspricht auch der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Medikamente in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht von Novartis einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entgegen der Einschätzung des IQWiG können die Ergebnisse der vorgelegten Studie RESPONSE deshalb trotz eines Anteils von 25% der Patienten, die im Vergleichsarm Medikamente außerhalb der spezifischen Zulassungsindikation erhielten, mit hoher Aussage Sicherheit bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert werden.• Neben dem ersten Datenschnitt sind auch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts heranzuziehen, da die variablen Beobachtungszeiten bei der Auswertung der Ergebnisse adäquat berücksichtigt wurden und somit einen zusätzlichen Informationsgewinn darstellen. Wie die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, wird unter der Ruxolitinib-Therapie eine	<p>Siehe Ausführungen auf S.45</p> <p>Die primäre Datenanalyse erfolgte am 15.01.2014 nachdem die Patienten mindestens 48 Wochen behandelt wurden. Ab Behandlungswoche 32 konnten die Patienten im Vergleichsarm jedoch in den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikante Senkung der Rate thromboembolischer Ereignisse und damit eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung erreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund fehlender Werte durch die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Analysen weitgehend ausgeschlossen werden kann und zusätzliche Unterlagen die Validierungen der Übersetzungen des Instruments belegen, sind die im Dossier präsentierten Daten zu den mit dem MPN-SAF erhobenen spezifischen Symptomen der PV uneingeschränkt für die Nutzenbewertung verwertbar und müssen dementsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. • Die klinische Relevanz der Ergebnisse zum EORTC-QLQ-C30 wird durch die Vorlage von Responderanalysen bestätigt, wobei Vorteile von Ruxolitinib in Bezug auf die Symptome Schmerzen und Fatigue sowie die Lebensqualitätsskalen „allgemeiner Gesundheitszustand 	<p>Interventionsarm wechseln, sofern der primäre Studienendpunkt, die Hämatokritkontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 %, nicht erreicht wurde. Circa 86 % der Patienten im Vergleichsarm wechselten ab Woche 32 in den Ruxolitinib-Arm. Aufgrund des hohen Crossover-Anteils wurden post-hoc Auswertungen zu Woche 32 durchgeführt und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ruxolitinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>/ Lebensqualität“ und „körperliche Funktion“ nachgewiesen werden konnten. Neben der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands kommt es mit der Linderung der belastenden Krankheitssymptomatik sowie der Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none">• Aus Sicht von Novartis sind auch die unter der Ruxolitinib-Therapie erreichte Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des Hämatokrits sowie die Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens als unmittelbar patientenrelevant einzustufen, da diese für die Patienten ebenfalls als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar sind. <p>Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit mit hoher Ergebnissicherheit als beträchtlich einzustufen, da eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie eine für die Patientinnen und Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung“, erzielt wird.</p> <p><u>Einleitung</u></p> <p>Ruxolitinib (Jakavi®) wurde am 23. August 2012 „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. Zu dieser Indikation wurden seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Folge zwei Beschlüsse zum Ausmaß des Zusatznutzens verfasst (1;2). Die zweite Nutzenbewertung war entsprechend gesetzlicher Regelungen (§ 35a Abs.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 52 ff</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 54 ff.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 SGB V) notwendig geworden, da die für „Orphan Drugs“ gültige jährliche Umsatzschwelle in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Höhe von 50 Millionen Euro, überschritten worden war. Der zweite Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ruxolitinib (Jakavi®) wurde am 06. November 2014 nach Vorlage eines vollständigen Nutzendossiers veröffentlicht, in dem Ruxolitinib ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ zuerkannt wurde (2).</p> <p>Im März 2015 wurde seitens der Europäischen Kommission für Ruxolitinib (Jakavi®) die Zulassung erweitert auf „die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind“ (3). Hierfür wurde im April 2015 durch Novartis ein vollständiges Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht.</p> <p>Zu der zugehörigen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 15. Juli 2015 veröffentlicht wurde, soll im vorliegenden Dokument Stellung genommen werden.</p> <p>Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine seltene Erkrankung, die wie die essentielle Thrombozythämie und die primäre Myelofibrose zu den BCR-ABL-negativen myeloproliferativen Neoplasien zählt (4). Kennzeichnend für die Erkrankung ist die unkontrollierte Vermehrung aller drei Blutzellreihen, insbesondere der Erythrozyten, aber auch der Thrombozyten und Granulozyten. Durch den erhöhten Hämatokrit und die konsekutiv gesteigerte Blutviskosität kommt es zu symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen sowie einem erhöhten Risiko für Thromboembolien, die mit über 40% die häufigsten Todesursachen bei PV-Patienten darstellen (5-7). Über die Hälfte der Patienten leidet außerdem unter einer Splenomegalie und damit assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen, vorzeitigem Sättigungsgefühl und Übelkeit (6;8). Dazu kommt eine Reihe</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unspezifischer Symptome wie Fatigue, Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und Parästhesien (9;10). Insbesondere der durch den Kontakt mit Wasser induzierte aquagene Pruritus wird von den Patienten als stark belastend empfunden (6;11). Langzeitriskien der Erkrankung sind der Übergang in eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) bzw. eine akute myeloische Leukämie (AML) (6). Unbehandelt liegt die Lebenserwartung der Patienten nur bei circa 18 Monaten. Bei gezielter Therapie kann das mediane Gesamtüberleben heute jedoch auf deutlich über 10 Jahre verlängert werden (12-15).</p> <p>Therapiestandard in der zytoreduktiven Erstlinientherapie ist derzeit Hydroxycarbamid (5;16). Allerdings können nicht bei allen Patienten die angestrebten Therapieergebnisse erzielt werden: Bei etwa 11% der Patienten kommt es zu einer Hydroxycarbamid-Resistenz, was mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos auf das 5,6-Fache verbunden ist. Circa 13% entwickeln eine Intoleranz gegenüber der Therapie (17). Nach Versagen von Hydroxycarbamid sind die Behandlungsoptionen jedoch limitiert. Weitere Medikamente mit einer Zulassung für die Therapie der Erkrankung gibt es nicht.</p> <p>Mit der Einführung von Ruxolitinib steht PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die den erhöhten Hämatokrit kontrollieren, die Splenomegalie vermindern, die Krankheitssymptomatik und die Lebensqualität verbessern sowie zu einer signifikanten Reduktion des Thromboembolierisikos führen kann.</p>	
<p><u>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib wie folgt festgelegt: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage“ (18).</p> <p>Dementsprechend beruht die Bewertung auf der randomisierten kontrollierten Studie RESPONSE, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid untersucht wurden (19;20). Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy, BAT). Aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten bestand diese bei 75% der Patienten in einem erneuten Therapieversuch mit Hydroxycarbamid oder – abgesehen von der bedarfsorientierten Durchführung von Phlebotomien sowie der Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin – keiner gesonderten medikamentösen Therapie. Bei 25% der Patienten entschied sich der behandelnde Arzt aufgrund entsprechender Leitlinien-Empfehlungen (5;6;16;21;22) für den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der bestehenden Zulassungsindikation. Da keine zugelassenen Behandlungsalternativen existieren, entspricht auch der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht von Novartis einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Um dem G-BA zusätzlich die Nutzenbewertung von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der jeweils geltenden Zulassungsindikation zu ermöglichen, wurden im Dossier – gemäß dem Vorschlag des G-BA – für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus durchgeführt und eine Auswertung für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten zur Verfügung gestellt. Dabei wurden in der Kontrollgruppe ausschließlich Patienten berücksichtigt, die mit einer Arzneimitteltherapie innerhalb der bestehenden Zulassungsindikation behandelt wurden (d.h.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die im Rahmen der BAT entweder Hydroxycarbamid oder keine medikamentöse Therapie erhielten).</p> <p>Wie die Autoren der Nutzenbewertung richtig feststellen, war die Effektrichtung zwischen der Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch. Die Bewertung des IQWiG erfolgte deshalb auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten. Aufgrund der „großen Anzahl nicht zulassungskonform behandelter Patienten“ stuft das Institut die Aussagesicherheit insgesamt jedoch als gering ein und stellt fest, dass „grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar“ abgeleitet werden können.</p> <p>Wie bereits erwähnt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Novartis allerdings nicht auf Arzneimittel mit spezifischer Zulassung für die Behandlung der PV beschränkt, sondern umfasst auch den zulassungsüberschreitenden Einsatz verfügbarer Therapieoptionen, da diese in der klinischen Praxis bei Versagen von HU entsprechend den Therapieempfehlungen von Leitlinien (5;6;16;21;22) regelhaft zum Einsatz kommen und aufgrund des Fehlens zugelassener Behandlungsalternativen gemäß § 2 Abs. 1a SGB V in der vorliegenden Therapiesituation (lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung, keine andere Therapie verfügbar, nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf) ebenfalls zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind. Demzufolge stellt die im Kontrollarm der Studie eingesetzte beste verfügbare Therapie eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet dar. Daher können die vorgelegten Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert werden.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selbst wenn man – wie die Autoren der Nutzenbewertung – die Auffassung vertritt, dass nur Arzneimittel innerhalb der in Deutschland geltenden Zulassungsindikation als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung zu sehen sind, erscheint es als nicht gerechtfertigt, aufgrund eventueller Unsicherheiten durch den Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patienten sowohl die Ergebnissicherheit als niedrig als auch das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.</p> <p>Zusammenfassend begrüßt Novartis damit zwar die Anerkennung des Zusatznutzens von Ruxolitinib durch das IQWiG, teilt jedoch dessen Einschätzung weder in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit noch das Ausmaß des Zusatznutzens. Wie bereits ausführlich im Dossier sowie in der vorgelegten Stellungnahme dargestellt, ist auf Basis der Ergebnisse der vorgelegten Studie RESPONSE folglich mit hoher Ergebnissicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie wurden 25 % der Patienten im Rahmen der Best-Available-Therapy mit Arzneimitteln behandelt, die in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen sind und nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden. Da Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu den bewertungsrelevanten Endpunkten in der Studienpopulation die zulassungskonform behandelte und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen, kann die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine stratifizierte Zuteilung der Patienten zur Subgruppe der zulassungskonform behandelten und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch nicht. Die Randomisierung ist für die Sensitivitätsanalyse aufgehoben und es kann nicht gewährleistet werden, dass die grundlegenden Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur zulassungskonform behandelten Subpopulation können daher nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind infolge dessen mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.
<p><u>Morbidität</u></p> <p>In der Nutzenkategorie „Morbidität“ attestiert das IQWiG Ruxolitinib bezüglich der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie.</p> <p>Auch im vorgelegten Dossier wird ein Zusatznutzen für die Kategorie „Morbidität“ abgeleitet. Allerdings ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib aus Sicht von Novartis nicht auf die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und die Linderung der mit Hilfe des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfassten Krankheitssymptomatik beschränkt, sondern ergibt sich insbesondere auch aus der Reduktion der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse, der Verminderung der spezifischen Polycythaemia-vera-Symptome, der Reduktion der Splenomegalie sowie der Phlebektomie-unabhängigen Kontrolle des erhöhten Hämatokrits.</p> <p><i>Thromboembolische Ereignisse</i></p> <p>Für diesen Endpunkt sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen für Ruxolitinib im Vergleich zur ZVT. Begründet wird diese Feststellung mit der nicht gegebenen Signifikanz des Unterschiedes zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass lediglich beim</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenschnitt nach 32 Wochen aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse und der bis dahin nur kurzen Nachbeobachtungszeit keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Beim Datenschnitt für die Primäranalyse, die durchgeführt wurde, nachdem alle Patienten mindestens 48 Wochen behandelt worden waren, zeigte sich dagegen ein signifikanter Vorteil für die Ruxolitinib-Therapie. Dieses Ergebnis wird jedoch von den Autoren mit der Begründung, dass die Ergebnisse dieses Datenschnitts wegen der unterschiedlichen Behandlungszeiten in den beiden Studienarmen nicht interpretierbar seien, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Tatsächlich war die mediane Expositions- und damit Beobachtungszeit bei der Primäranalyse im Ruxolitinib-Arm aufgrund der großen Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich länger als im BAT-Arm (81 Wochen vs. 34 Wochen). Die Unterschiede in der Beobachtungszeit wurden jedoch bei der Auswertung adäquat berücksichtigt, indem die Analyse auf Basis des Anteils der Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre erfolgte und das Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio, IDR) als zugehöriges Effektmaß berechnet wurde. Wie die Ergebnisse der zeitadjustierten Analyse zeigen, lag die Zahl der Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Ereignis pro 100 Patientenjahre in der Ruxolitinib-Gruppe nur bei 1,18, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Inzidenzdichte von 8,24 Ereignissen pro 100 Patientenjahre verzeichnet wurde (Tabelle 1). Dies entspricht einer signifikanten Senkung der Thromboembolierate unter der Therapie mit Ruxolitinib um 86% (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; p = 0,0171) (siehe Tabelle 1).</p> <p>Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG kann eine solche Analyse im Falle seltener Ereignisse und kurzer Beobachtungszeiten wie in der vorliegenden Situation als geeignete Approximation für eine Auswertung der Zeit bis zum Ereignis angesehen werden. Tatsächlich wurden derartige Analysen im Falle variabler Beobachtungszeiten bei anderen Nutzenbewertungen vom IQWiG akzeptiert (23-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>26). Generell ist anzumerken, dass Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen insbesondere bei Studien, deren primärer Endpunkt auf einer zeitabhängigen Variable beruht, häufig auftreten und Ergebnisse aus derartigen Studien bei adäquater methodischer Vorgehensweise bereits mehrfach vom G-BA für die Nutzenbewertung anderer Arzneimittel herangezogen werden (27-31). Dementsprechend sind die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts, bei dem im Vergleich zum ersten Datenschnitt ein deutlich längerer Zeitraum unter der Studienmedikation abgedeckt wird, ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Zusammenfassend kommt es durch die Reduktion thromboembolischer Ereignisse unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist auf Basis der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Die primäre Datenanalyse erfolgte am 15.01.2014 nachdem die Patienten mindestens 48 Wochen behandelt wurden. Ab Behandlungswoche 32 konnten die Patienten im Vergleichsarm jedoch in den Interventionsarm wechseln, sofern der primäre Studienendpunkt, die Hämatokritkontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 %, nicht erreicht wurde. Circa 86 % der Patienten im Vergleichsarm wechselten ab Woche 32 in den Ruxolitinib-Arm. Aufgrund des hohen Crossover-Anteils wurden post-hoc Auswertungen zu Woche 32 durchgeführt und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wurde in der RESPONSE-Studie über</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Linderung der Krankheitssymptomatik (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form - MPN-SAF)</i></p> <p>Die Erhebung der Krankheitssymptomatik mit Hilfe des MPN-SAF-Tagebuchs schließt das IQWiG nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Als Begründung hierfür werden unter anderem die aus Sicht des Instituts noch nicht abgeschlossenen Validierungen der Übersetzungen des Fragebogens genannt. In diesem Zusammenhang sei jedoch nochmals darauf hingewiesen, dass das in der RESPONSE-Studie verwendete MPN-SAF-Tagebuch eine Weiterentwicklung anderer bereits umfangreich validierter Erhebungsinstrumente wie des MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form)-Fragebogens (32;33) sowie einer früheren Version des MPN-SAF-Fragebogens darstellt (34;35). Es wurde eine ausführliche Validierung des Fragebogens vorgenommen, die in dem mit dem Nutzendossier eingereichten Evidenzdossier dokumentiert wird (36). Mit der vorliegenden Stellungnahme werden außerdem zusätzliche Unterlagen zur Validierung der Übersetzungen des Instruments für alle Sprachen der an der RESPONSE-Studie teilnehmenden Patienten nachgereicht (37).</p>	<p>den SMQ¹³-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ operationalisiert.</p> <p>Zu Woche 32 lag zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR: 0,17; 95 %-KI: [0,02; 1,37]; p = 0,120).</p>

¹³ Standardized MedDRA Query

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren kritisiert das IQWiG den Anteil an fehlenden Werten sowie die unterschiedlichen Ausgangswerte in dieser reduzierten Patientenpopulation. Dem Fehlen von Werten aus der Anwendung des Instruments wurde bereits im Nutzendossier durch geeignete Imputationsverfahren bzw. Sensitivitätsanalysen begegnet. In Sensitivitätsanalyse 1 (Tabelle 2) wurden dabei Patienten ohne TSS-Bestimmung zu Studienbeginn oder nach 32 Wochen als Non-Responder gewertet, während fehlende Werte in Sensitivitätsanalyse 2 (Tabelle 3) entsprechend der LOCF-Methode durch den letzten von einem Patienten vorliegenden Wert ersetzt wurden. Hierbei bestätigte sich die Überlegenheit der Ruxolitinib-Therapie in Bezug auf alle fünf MPN-SAF-Gesamt-scores.</p> <p>Bei Betrachtung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ im Zeitverlauf (Tabelle 4) zeigte sich außerdem, dass der Vorteil von Ruxolitinib bereits beim ersten Auswertungszeitpunkt 4 Wochen nach Beginn der Therapie erkennbar war (38). Da zu diesem Zeitpunkt nur wenige Patientendaten fehlen, kann davon ausgegangen werden, dass der beobachtete Effekt nicht alleine durch eine Verzerrung infolge fehlender Werte bedingt ist. Ein Vergleich der Ausgangswerte aller Patienten (Tabelle 5), die den Fragebogen zu Studienbeginn ausgefüllt hatten, ergab zudem, dass die Ausgangswerte zwischen den beiden Gruppen im Wesentlichen vergleichbar waren (38). Der geringfügig niedrigere Wert in der Ruxolitinib-Gruppe führt – wenn überhaupt – eher zu einer Verzerrung zuungunsten der neuen Intervention, da bei einer geringeren ausgeprägten Symptomatik zu Studienbeginn eine weitere Verbesserung der Symptome im Studienverlauf eher erschwert wird.</p> <p>Zusammenfassend kann aus den beschriebenen Ergebnissen des MPN-SAF-Fragebogens für die Ruxolitinib-Therapie eine deutliche Verbesserung der belastenden Symptome der Polycythaemia vera nachgewiesen werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Linderung der Krankheitsymptomatik (EORTC-QLQ-C30)</i></p> <p>In der RESPONSE-Studie wurde die Linderung der Krankheitsymptomatik außerdem mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Auf Basis der im Dossier gezeigten Ergebnisse leitet das IQWiG einen Zusatznutzen für das Symptom Fatigue ab. Allerdings wird in diesem Zusammenhang kritisiert, dass keine Responderanalysen mit einem validierten individuellen Responsekriterium vorgelegt wurden. Aus diesem Grund werden im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme Responderanalysen nachgereicht, in denen der Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine klinisch relevante Verbesserung über alle Zeitpunkte erreicht hatten, ausgewertet wurde (Tabelle 6) (38). Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG wurde dabei eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf Grundlage der Validierung von Osoba et al. als klinisch relevante Verbesserung gewertet (39;40).</p> <p>Wie die Ergebnisse in Tabelle 6 zeigen, bestätigt die Auswertung dieser Analysen die Überlegenheit der Ruxolitinib-Therapie hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue mit signifikant höheren Ansprechraten gegenüber der Kontrolltherapie (43,3% vs. 21,4%, $p = 0,0012$). Zusätzlich zeigte sich auch für das Symptom Schmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ruxolitinib-Therapie. Während 44,3% der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung erreichten, war dies nur für 27,8% der Patienten in der Vergleichsgruppe der Fall ($p = 0,0203$).</p> <p>Wie die Erhebung der Krankheitsymptome mit Hilfe der beiden Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und MPN-SAF zeigen, kann unter der Therapie mit Ruxolitinib somit eine Verminderung sowohl von allgemeinen als auch von spezifischen Symptomen der Erkrankung erreicht werden, die für die Patientinnen und Patienten als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar ist. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA (41) sowie unter Berücksichtigung der</p>	<p>von Ruxolitinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit auch für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik“ ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ruxolitinib.</p> <p><i>Kombinierter Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“</i></p> <p>In ihrem Bericht lassen die Autoren des IQWiG den obengenannten Endpunkt unberücksichtigt und begründen dieses mit der Aussage, dass die Einzelkomponenten nicht per se patientenrelevant seien. Wie bereits im vorgelegten Dossier diskutiert, ist jedoch sowohl die Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des erhöhten Hämatokrits als auch die Reduktion des pathologisch erhöhten Milzvolumens aus Sicht von Novartis als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten, was im Folgenden begründet werden soll.</p>	<p>Hinsichtlich der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 lagen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Appetitlosigkeit vor. Für diese Endpunkte erreichten in der Responderanalyse signifikant mehr Patienten zu Woche 32 eine relevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte. Hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.</p> <p>Die Nebenwirkung „Dyspnoe“ trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämatokritkontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit:</p> <p>Das klinische Bild der Polycythaemia vera wird vor allem durch die gesteigerte Erythropoese bestimmt (5). Der erhöhte Hämatokrit und die konsekutiv gesteigerte Blutviskosität führen letztlich zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen, die im gesamten Gefäßsystem auftreten können und eine der wichtigsten Ursachen für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität darstellen (5;7;42-44). Verschiedene Studien belegen diesen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatokrit und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse (45-47). So zeigen die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie CYTO-PV, dass die Rate schwerer thrombotischer Komplikationen und kardiovaskulär bedingter Todesfälle bei einem Hämatokrit von 45-50% signifikant höher ist als bei Werten unter 45% (HR = 3,91 [1,45-10,53]; p = 0,007) (46). Angesichts dieser Ergebnisse zu einem schweren Krankheitssymptom, ist die Patientenrelevanz der Hämatokritkontrolle evident.</p> <p>Im Vordergrund der Therapie steht deshalb bislang die Einstellung des krankhaft erhöhten Hämatokrits durch Aderlass (Phlebotomie), wobei nach Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien ein Zielhämatokrit von < 45% angestrebt werden soll (5;21;48;49). Durch den Aderlass kann die Blutviskosität meist erfolgreich gesenkt werden, allerdings wird die regelmäßige Durchführung von Phlebotomien von den Patienten oft als lästig empfunden, weshalb das angestrebte Therapieziel aufgrund inkonsequenter Behandlung häufig nicht erreicht wird (6;50;51). So können Aderlässe bei Patienten mit Polycythaemia vera sehr schwierig sein, weil das Blut wegen der hohen Blutviskosität kaum fließt (52). Insbesondere bei wiederholten Phlebotomien berichten Patienten oft über Schwindel und Fatigue (49;51). Andere Nebenwirkungen sind Hämatome, Schmerzen, die Irritation oder Schädigung von Nerven in der Nähe der Punktionsstelle, Übelkeit, Erbrechen sowie</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vasovagale Synkopen (51;53-55). Eine weitere Komplikation stellt das Auftreten eines symptomatischen Eisenmangels dar, der wegen der Gefahr eines erneuten Hämatokrit-Anstiegs jedoch nicht substituiert werden soll (5;6;56;57).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der Kontrolle des krankhaft erhöhten Hämatokrits unter 45% bei der Therapie der Polycythaemia vera eine entscheidende Bedeutung zukommt (52). Allerdings ist die kontinuierliche Behandlung mit Aderlässen für den Patienten unangenehm und mit der Gefahr verschiedener Komplikationen verbunden. Das Erreichen einer adäquaten Hämatokrit-Kontrolle unabhängig von der Notwendigkeit von Phlebotomien ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz.</p>	<p>Hinsichtlich der Einzelkomponente „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ des kombinierten, primären Studienendpunkts „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$“ lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (60 % vs. 19,6 %; RR: 2,70; 95 %-KI: [1,87; 3,90]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und die dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde auf eine publizierte randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera verwiesen, in der bei einem Hämatokrit-Zielwert von</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion der Milzgröße:</p> <p>Die Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) stellt eine häufige Komplikation der Polycythaemia vera dar (8). Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung leidet ein signifikanter Teil der Patienten unter einer Splenomegalie, die Prävalenz nimmt jedoch im Verlauf der Erkrankung zu (58). Die vergrößerte Milz ist teilweise durch die Bauchdecke nach außen sichtbar und drückt gleichzeitig auf andere innere Organe (8;59). Dabei kommt es zu weiteren klinisch relevanten Symptomen wie</p>	<p>< 45 % im Vergleich zu einem Hämatokrit-Zielwert von 45 – 50 % signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle und thromboembolischen Ereignisse auftraten¹⁴.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie reichen allerdings noch nicht aus, den in der RESPONSE-Studie erhobenen Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ als Surrogat für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ heranzuziehen.</p>

¹⁴ Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013 Jan 3; 368(1):22-33.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bauchschmerzen, vorzeitigem Sättigungsgefühl, Übelkeit und Gewichtsverlust (6;8). Milzinfarkt und Pfortaderhochdruck sind andere mit einer Splenomegalie assoziierte Komplikationen (8;60). Der Zusammenhang zwischen der krankheitsbedingten Milzvergrößerung und dem Auftreten weiterer klinischer Symptome wurde kürzlich in einer prospektiven Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera systematisch untersucht. Gegenüber Patienten ohne Splenomegalie litten Patienten mit Splenomegalie verstärkt unter vorzeitigem Sättigungsgefühl, Bauchbeschwerden, Fatigue, Inaktivität, Konzentrationsproblemen und Juckreiz (jeweils $p < 0,01$) (61).</p> <p>Die Vergrößerung der Milz ist somit mit einer Vielzahl belastender, klinisch relevanter Symptome assoziiert und wird von den Betroffenen als gravierende Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes erlebt (62). Zugleich stellt die Splenomegalie bei Patienten mit Polycythaemia vera einen unabhängigen Prognosefaktor für ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko, sowie für ein signifikant erhöhtes Risiko der Transformation der Erkrankung zu einer Myelofibrose oder einer akuten myelischen Leukämie (AML) dar (63). Die Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens ist somit unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Dementsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ruxolitinib in der Indikation Myelofibrose eine „lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens“ als patientenrelevant anerkannt und die Nutzenbewertung von Ruxolitinib folglich unter anderem auf dem Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ abgestellt (64).</p> <p>Aufgrund der Patientenrelevanz der beiden Endpunkte sind somit auch die Vorteile von Ruxolitinib in Bezug auf den primären Endpunkt der RESPONSE-Studie, der Anteil der Patienten mit einer Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$, sowie hinsichtlich der jeweiligen Einzelkomponenten für die Nutzenbewertung zu</p>	<p>Durch die Behandlung mit Ruxolitinib konnte das Milzvolumen in der RESPONSE-Studie bei einem signifikant höheren Anteil an</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigen. So wurde das primäre Zielkriterium unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant häufiger erreicht als unter der Vergleichstherapie (20,9% vs. 0,9%; $p < 0,0001$). Bei 60,0% der Ruxolitinib-Patienten wurde eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit dokumentiert, während dies nur bei 19,6% der BAT-Patienten der Fall war ($p < 0,0001$). Eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ konnte bei 38,2% der Patienten unter Ruxolitinib aber nur bei 0,9% der Patienten unter der Vergleichstherapie nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Mit der Unabhängigkeit von den unangenehmen Phlebotomien und dem klinisch bedeutenden, lang anhaltenden Rückgang der pathologischen Milzvergrößerung wird für die Patienten ebenfalls eine spürbare Verbesserung der Erkrankung erzielt, weshalb auch die Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten den therapeutisch bedeutsamen, beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Kategorie „Morbidität“ untermauern.</p>	<p>Patienten um mindestens 35 % reduziert werden (38,2 % vs. 0,9 %; RR: 42,76; 95 %-KI: [5,99; 305,31]; $p < 0,001$).</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität ist patientenrelevant.</p>
<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)</i></p> <p>In der Nutzendimension „Lebensqualität“ misst das IQWiG Ruxolitinib einen Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse zu den Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 bei. Hierfür zeigte sich sowohl für die Globalskala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch für die Funktionskala „körperliche Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ruxolitinib-Therapie, der von den Autoren der Bewertung als klinisch relevant interpretiert wurde. Analog zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wird jedoch auch hier die fehlende Durchführung von Responderanalysen kritisiert, die im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme nachgeliefert werden (Tabelle 7) (38). Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, konnte der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Globalbewertung von 17,3% im BAT-Arm auf 47,3% im Ruxolitinib-Arm erhöht werden ($p <$</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,0001) und auch für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ruxolitinib-Therapie (28,6% vs. 13,1%, $p = 0,0116$). Für die anderen Funktionsskalen konnte zwar keine statistische Signifikanz erreicht werden, aber auch hier zeigte sich eine deutliche Tendenz zu einem verbesserten Ansprechen unter Ruxolitinib. So bewegen sich die zugehörigen p-Werte für die Funktionsskalen „Rollenfunktion“ ($p = 0,0505$), „emotionale Funktion“ ($p = 0,0721$) und „kognitive Funktion“ ($p = 0,0920$) klar in Richtung der allgemein üblichen Signifikanzschwelle von $\alpha = 0,05$.</p> <p>Die Vorteile von Ruxolitinib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Ruxolitinib. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA (41) ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch hinsichtlich der Kategorie „Lebensqualität“ ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ruxolitinib.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der RESPONSE-Studie mittels der Funktionsskalen und der Skala zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des E-ORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands lag zum Erhebungszeitpunkt Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (RR: 3,53; 95 %-KI: [2,12; 5,88]; $p < 0,001$).</p> <p>Auch für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ ergab die Responderanalyse statistisch signifikante und relevante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib (RR: 3,36; 95 %-KI: [1,74; 6,48]; $p < 0,001$).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt sowohl für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ als auch für die Skala zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des E-ORTC-QLQ-C30 ein Vorteil von Ruxolitinib vor. Die Vorteile von Ruxolitinib in der Endpunktkategorie Lebensqualität stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für die Patienten dar, insbesondere eine spürbare Linderung der Erkrankung. Somit ist eine Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ gerechtfertigt.</p>
<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG ergeben sich aus den vorgelegten Daten Anhaltspunkte für einen größeren Schaden auf Basis der unerwünschten Ereignisse „Muskelspasmen“ und „Dyspnoe“. Wie auch die Autoren der Nutzenbewertung feststellen, zeigte sich bei Erhebung der Dyspnoe durch den EORTC-QLQ-C30 jedoch ein gegenläufiges Ergebnis. Aus Sicht des Instituts wiegt ein eventueller Schaden die positiven Effekte auf der Nutzenseite außerdem nicht auf, weshalb in der Gesamtschau ein Zusatznutzen für Ruxolitinib abgeleitet wird.</p> <p>Auch wenn der Zusatznutzen von Ruxolitinib von den Autoren Bewertung nicht aufgrund des Auftretens von Nebenwirkung herabgestuft wird, soll in diesem Zusammenhang dennoch darauf hingewiesen werden, dass die Auswahl von Pruritus, Dyspnoe und Muskelspasmen als unerwünschte</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignisse von speziellem Interesse willkürlich erscheint. Diese Ereignisse stellen weder spezifische Nebenwirkungen der JAK-Inhibitoren dar, noch haben sie einen besonderen Stellenwert in der Fachinformation, eine Tatsache, die das IQWiG in anderen Bewertungen bereits zum Ausschluss ausgewählter Nebenwirkungen aus der Nutzenbewertung veranlasst hat (26;65).</p> <p>Im Gegensatz dazu erfolgte die Auswahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse im vorgelegten Nutzendossier analog zur Vorgehensweise des G-BA bei der Bewertung von Ruxolitinib in der Indikation „Myelofibrose“, bei der ausschließlich Ereignisse, die seitens der EMA als besondere Risiken identifiziert wurden, gesondert betrachtet wurden (66). Eine relevante Zunahme dieser Nebenwirkungen im Ruxolitinib-Arm der RESPONSE-Studie war dabei nicht zu beobachten. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass signifikante Unterschiede zuungunsten von Ruxolitinib, die das IQWiG hinsichtlich des Auftretens der Ereignisse Dyspnoe und Muskelspasmen feststellt, nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Gesamtrate aller oder insbesondere schwerer / schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führte. Auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der sich eine relevante Zunahme von Nebenwirkungen widerspiegeln würde, wurde unter der Ruxolitinib-Therapie nicht beobachtet. Im Gegenteil, wie auch das IQWiG feststellt, konnte in der Ruxolitinib-Gruppe sogar eine Verbesserung verschiedener Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Ruxolitinib ergeben. Der Zusatznutzen von Ruxolitinib wird somit nicht durch negative Effekte relativiert, die zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen würden.</p>	<p>Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.</p> <p>Eine Dyspnoe trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (10,0 % vs. 1,8 %; RR: 5,55; 95 %-KI: [1,26; 24,46]; p = 0,010). Im Gegensatz dazu</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigten die Ergebnisse zum Symptom Dyspnoe, die mittels des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, einen Vorteil von Ruxolitinib. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.</p> <p>Für Muskelspasmen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ruxolitinib vor (11,8 % vs. 4,5 %; RR: 2,62; 95 %-KI: [0,97; 7,11]; p = 0,049).</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtraten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE¹⁵-Grad 3 oder 4) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm vor. Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Therapie im Vergleichsarm, im Gegensatz zum Interventionsarm, verändert werden konnte, ohne dass dies als Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfasst wurde.</p>

¹⁵ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft.
<p><u>Kosten der Therapie</u></p> <p>Auf den Seiten 52 und 53 ihres Berichts kritisieren die Autoren des IQWiG, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient für eine Therapie der PV mit Hydroxycarbamid in der Dosierungsspanne von 500mg bis 1.000mg zu hoch eingeschätzt werden (reine Arzneimittelkosten laut Nutzendossier: 467,20€ - 10.825,90€). Die Auswahl einer Tablette mit 1.000mg, welche nur in einer vergleichsweise teuren N1 – Packung angeboten wird, sei unwirtschaftlich, da diese Dosierung auch mit der zweimal täglichen Gabe von kostengünstigeren 500mg Tabletten erreicht werden könne.</p> <p>Aus der Sicht von Novartis ist hierzu folgendes zu sagen: die für die Jahrestherapiekosten pro Patient berechnete Kostenspanne stellt auf der Basis von niedrigster möglicher Dosierung bei Auswahl des kostengünstigsten Präparates und höchster möglicher Dosierung bei Auswahl eines (unter Berücksichtigung medizinischer und patientenindividueller Erfordernisse) teureren Präparates / Packungsgröße, die Spanne zwischen minimalen und maximalen Kosten dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Wirtschaftlichkeit nicht das einzige Auswahlkriterium für eine Dosierung, bzw. ein Präparat und dessen Packungsgröße ist. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungspraxis neben patientenindividuellen medizinischen Erfordernissen auch die persönliche Situation eines Patienten eine Rolle spielt. Insbesondere bei jüngeren PV-Patienten, welche noch berufstätig sein können, ist die Minimierung der Zahl täglicher Tablettengaben sinnvoll. Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit Schluckbeschwerden.</p>	Für die Berechnung der Therapiekosten wurde eine Wirkstärke von Hydroxycarbamid von 500 mg und eine Packungsgröße von 100 Tabletten zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>FAZIT</u></p> <p>Insgesamt nimmt Novartis positiv zur Kenntnis, dass auch das IQWiG von einem Zusatznutzen von Ruxolitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet überzeugt ist. Bei der Einstufung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ergeben sich jedoch die folgenden Abweichungen von der Bewertung des Instituts:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufgrund des Fehlens zugelassener Therapiealternativen entspricht auch der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Medikamente in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht von Novartis einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Konsequenz dessen kann der Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib alleine auf Grundlage der Gesamtpopulation der RESPONSE-Studie geführt werden. Die Ergebnisse können mit hoher Aussagesicherheit bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert werden.• Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist auch der Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da die variablen Beobachtungszeiten bei der Auswertung der Ergebnisse adäquat berücksichtigt werden. Wie die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, kommt es unter der Ruxolitinib-Therapie zu einer statistisch signifikanten Senkung der Rate thromboembolischer Ereignisse (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; p = 0,0171), wodurch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung erreicht wird.• Da eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund fehlender Werte durch die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Analysen weitgehend ausgeschlossen werden kann, sind die im Dossier präsentierten Daten zu den mit dem MPN-SAF erhobenen	<p>S. Ausführungen auf S. 45</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 38 ff.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spezifischen Symptomen der PV uneingeschränkt für die Nutzenbewertung verwertbar. Durch die Vorlage zusätzlicher Unterlagen werden außerdem die validierten Übersetzungen des Instruments belegt. Die unter Ruxolitinib erreichte Linderung der belastenden PV-Symptome ist damit ebenfalls für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die klinische Relevanz der Ergebnisse zum EORTC-QLQ-C30 wird durch die Vorlage von Responderanalysen bestätigt, wobei Vorteile von Ruxolitinib in Bezug auf die Symptome Schmerzen und Fatigue sowie die Lebensqualitätsskalen „allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ und „körperliche Funktion“ nachgewiesen werden konnten. Neben der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands kommt es mit der Linderung der belastenden Krankheitssymptomatik sowie der Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Aus Sicht von Novartis sind auch die unter der Ruxolitinib-Therapie erreichte Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des erhöhten Hämatokrits, sowie die Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Die Reduktion des Milzvolumens ist für die Patienten ebenfalls als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. <p>In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie eine für die Patientinnen und Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung“.</p> <p>Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens</p>	<p>von Ruxolitinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 52 ff.</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 54 ff.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
alternativer Therapiemöglichkeiten ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib damit mit hoher Ergebnissicherheit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als „beträchtlich“ einzustufen.	<p>Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.</p> <p>Vorteile von Ruxolitinib zeigten sich in der Endpunktkategorie Morbidität durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch eine Verringerung von Phlebotomien aufgrund einer verbesserten Hämokrit-Kontrolle, durch die Reduktion des Milz-volumens verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, durch eine Verbesserung der Morbiditätsendpunkte Fatigue und Appetitlosigkeit sowie in der Endpunktkategorie Lebensqualität in Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die körperliche Funktion.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer fehlen jedoch Langzeitdaten zu den für die Patienten relevanten thromboembolischen Ereignissen, zur kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität sowie zu Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegt mit der RESPONSE-Studie nur eine Studie zugrunde. Aufgrund des offenen Studiendesign sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.</p> <p>Im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie wurden 25 % der Patienten im Rahmen der Best-Available-Therapy mit Arzneimitteln behandelt, die in Deutschland in der</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Indikation nicht zugelassen sind und nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden. Da Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu den bewertungsrelevanten Endpunkten in der Studienpopulation die zulassungskonform behandelt wurde und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen, kann die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine stratifizierte Zuteilung der Patienten zur Subgruppe der zulassungskonform behandelten und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch nicht. Die Randomisierung ist für die Sensitivitätsanalyse aufgehoben und es kann nicht gewährleistet werden, dass die grundlegenden Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur zulassungskonform behandelten Subpopulation können daher nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind infolge dessen mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ aus der RESPONSE-Studie

Thromboembolische Ereignisse*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 111)
Thromboembolische Ereignisse (nach 32 Wochen)[†]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,9)	6 (5,4) [‡]
Preferred Term		
Portalvenenthrombose	1 (0,9)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	2 (1,8)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,9)
Milzinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombophlebitis	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombose	0 (0,0)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	0,17 [0,02 – 1,39]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	0,16 [0,00 – 1,37]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	-4,49 [-9,03 – 0,04]	
p-Wert**	0,1200	
Thromboembolische Ereignisse (Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse)[§]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (1,8)	6 (5,4) [‡]
Preferred Term		
Portalvenenthrombose	1 (0,9)	0 (0,0)
Retinale Gefäßthrombose	1 (0,9)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	2 (1,8)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,9)
Milzinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombophlebitis	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombose	0 (0,0)	1 (0,9)
Thromboembolische Ereignisse adjustiert nach Patientenjahren (Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse)[§]		
Exposition (Patientenjahre)	169,97	72,81
Patienten mit Ereignis (n, n/100 Patientenjahre)	2 (1,18)	6 (8,24)
IDR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	0,14 [0,03 – 0,71]	
p-Wert [§]	0,0171	
* operationalisiert über den SMQ-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“		
[†] nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm		
[‡] ein Patient hatte einen akuten Myokardinfarkt und eine Lungenembolie		
** Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		

Thromboembolische Ereignisse*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 111)
§ nach einer medianen Expositionszeit von 81,0 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm		
§ im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; IDR, Incidence Density Ratio; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SMQ, Standardized MedDRA Query		

Tabelle 2: MPN-SAF – Sensitivitätsanalyse 1

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um \geq 50% nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	36 (32,7)	4 (3,6)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	9,16 [3,37 – 24,86]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	13,11 [4,36 – 51,85]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	29,16 [19,75 – 38,58]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um \geq 50% nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	47 (42,7)	9 (8,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,33 [2,75 – 10,34]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	8,61 [3,76 – 20,91]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	34,72 [24,21 – 45,23]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um \geq 50% nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	12 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,32 [1,84 – 6,00]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,60 [2,15 – 10,25]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	24,78 [14,20 – 35,36]	
p-Wert*	< 0,0001	

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,65 [1,34 – 5,22]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,15 [1,37 – 7,68]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	14,70 [5,17 – 24,24]	
p-Wert*	0,0035	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	47 (42,7)	9 (8,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,33 [2,75 – 10,34]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	8,61 [3,76 – 20,91]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	34,72 [24,21 – 45,23]	
p-Wert*	< 0,0001	
* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
[†] Durchführung der Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Dossiererstellung		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; LOCF, Last observation carried forward; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; TSS, Total Symptom Score; TSS-5, total score for first 5 items; TSS-14, total score for all 14 items; TSS-C, total score for cytokine-related symptom cluster; TSS-H, total score for hyperviscosity symptom cluster; TSS-S, total score for splenomegaly symptom cluster		

Tabelle 3: MPN-SAF – Sensitivitätsanalyse 2

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	6 (5,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	6,61 [2,92 – 14,98]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	9,71 [3,75 – 28,94]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	30,08 [20,22 – 39,94]	
p-Wert*	< 0,0001	

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	52 (47,3)	12 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,42 [2,50 – 7,83]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,44 [3,52 – 16,36]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	36,57 [25,64 – 47,49]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	43 (39,1)	15 (13,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,93 [1,73 – 4,96]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,12 [2,05 – 8,64]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	25,72 [14,69 – 36,76]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	27 (24,5)	11 (9,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,49 [1,30 – 4,77]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,98 [1,33 – 7,01]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	14,70 [4,96 – 24,45]	
p-Wert*	0,0043	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	51 (46,4)	11 (9,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,73 [2,60 – 8,59]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,89 [3,66 – 17,86]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	36,54 [25,73 – 47,34]	
p-Wert*	< 0,0001	

* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)

† Durchführung der Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Dossiererstellung

Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; LOCF, Last observation carried forward; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; TSS, Total Symptom Score; TSS-5, total score for first 5 items; TSS-14, total score for all 14 items; TSS-C, total score for cytokine-related symptom cluster; TSS-H, total score for hyperviscosity symptom cluster; TSS-S, total score for splenomegaly symptom cluster

Tabelle 4: Responderanalyse zur Verbesserung der TSS-14-Scores um $\geq 50\%$ im Zeitverlauf

Linderung der Krankheitssymptomatik MPN-SAF*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 4 Wochen (FAS)		
N†	92	90
Response: n (%)	16 (17,4)	0 (0,0)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	n.a.	
p-Wert‡	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 8 Wochen (FAS)		
N†	87	87
Response: n (%)	27 (31,0)	4 (4,6)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	6,75 [2,47 – 18,48]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 12 Wochen (FAS)		
N†	87	83
Response: n (%)	31 (35,6)	6 (7,2)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	4,93 [2,17 – 11,20]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 16 Wochen (FAS)		
N†	86	86
Response: n (%)	40 (46,5)	8 (9,3)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	5,00 [2,49 – 10,05]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 20 Wochen (FAS)		
N†	84	83
Response: n (%)	36 (42,9)	10 (12,0)

Linderung der Krankheitssymptomatik MPN-SAF*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI] p-Wert [‡]	3,56 [1,89 – 6,69] < 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um ≥ 50% nach 24 Wochen (FAS)		
N [†] Response: n (%) RR: Rux. vs. BAT [95% KI] p-Wert [‡]	81 33 (40,7) 6,68 [2,75 – 16,25] < 0,0001	82 5 (6,1)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um ≥ 50% nach 28 Wochen (FAS)		
N [†] Response: n (%) RR: Rux. vs. BAT [95% KI] p-Wert [‡]	78 38 (48,7) 6,74 [3,02 – 15,05] < 0,0001	83 6 (7,2)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um ≥ 50% nach 32 Wochen (FAS)		
N [†] Response: n (%) RR: Rux. vs. BAT [95% KI] p-Wert [‡]	78 39 (50,0) 8,10 [3,37 – 19,48] < 0,0001	81 5 (6,2)
<p>* Die entsprechenden Auswertungen für die Gruppe der ausschließlich zulassungskonform bzw. ausschließlich zulassungsüberschreitend behandelten Patienten sind im Dateianhang der Stellungnahme abgelegt (38).</p> <p>† Zahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu Studienbeginn sowie nach 32 Wochen</p> <p>‡ p-Wert berechnet mit dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; RR, Risk Ratio; TSS-14, total score for all 14 items.</p>		

Tabelle 5: Ausgangswerte der TSS-14-Scores

Linderung der Krankheitssymptomatik MPN-SAF*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
TSS-14 Baseline-Werte (FAS)		
N [†] Durchschnitt (SD) Median Minimum, Maximum	95 31,1 (23,95) 23,4 [0,0; 105,9]	93 34,3 (25,09) 32,3 [0,0; 118,3]

Linderung der Krankheitssymptomatik MPN-SAF*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
* Die entsprechenden Auswertungen für die Gruppe der ausschließlich zulassungskonform bzw. ausschließlich zulassungsüberschreitend behandelten Patienten sind im Dateianhang der Stellungnahme abgelegt (38).		
† Zahl der Patienten mit auswertbaren Daten		
Abkürzungen: SD, Standardabweichung		

Tabelle 6: Responderanalyse zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte über alle Zeitpunkte - Krankheitssymptome

Linderung der Krankheitssymptomatik (E-ORTC-QLQ-C30)*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Fatigue		
N†	90	98
Responder‡: n (%)	39 (43,3)	21 (21,4)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	2,04 [1,30 – 3,18]	
p-Wert**	0,0012	
Übelkeit und Erbrechen		
N†	90	97
Responder‡: n (%)	10 (11,1)	12 (12,4)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	0,91 [0,42 – 2,00]	
p-Wert**	1,0000	
Schmerz		
N†	88	97
Responder‡: n (%)	39 (44,3)	27 (27,8)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,59 [1,07 – 2,38]	
p-Wert**	0,0203	
Dyspnoe		
N†	90	98
Responder‡: n (%)	29 (32,2)	20 (20,4)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,61 [0,97 – 2,65]	
p-Wert**	0,0678	
Schlaflosigkeit		
N†	90	98
Responder‡: n (%)	32 (35,6)	31 (31,6)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,11 [0,74 – 1,65]	
p-Wert**	0,6209	
Appetitverlust		
N†	89	98

Linderung der Krankheitssymptomatik (E-ORTC-QLQ-C30)*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Responder [‡] : n (%)	22 (24,7)	16 (16,3)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,52 [0,85 – 2,73]	
p-Wert**	0,2031	
Obstipation		
N [†]	90	97
Responder [‡] : n (%)	19 (21,1)	16 (16,5)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,26 [0,69 – 2,30]	
p-Wert**	0,4595	
Diarrhö		
N [†]	90	97
Responder [‡] : n (%)	18 (20,0)	10 (10,3)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,99 [0,97 – 4,10]	
p-Wert**	0,0648	
<p>* Die entsprechenden Auswertungen für die Gruppe der ausschließlich zulassungskonform bzw. ausschließlich zulassungsüberschreitend behandelten Patienten sind im Dateianhang der Stellungnahme abgelegt (38).</p> <p>† Alle Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse eingeschlossen</p> <p>‡ Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung von mindestens 10 Punkten im Studienverlauf bis zu Woche 32 (über alle Zeitpunkte) erreicht haben.</p> <p>** p- Wert berechnet mit dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall</p>		

Tabelle 7: Responderanalyse zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte über alle Zeitpunkte - Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität		
N [†]	91	98
Responder [‡] : n (%)	43 (47,3)	17 (17,3)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	2,78 [1,70 – 4,55]	
p-Wert**	< 0,0001	
Körperliche Funktion		
N [†]	91	99
Responder [‡] : n (%)	26 (28,6)	13 (13,1)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	2,19 [1,19 – 4,05]	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
p-Wert**	0,0116	
Rollenfunktion		
N†	89	98
Responder‡: n (%)	32 (36,0)	23 (23,5)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,56 [1,00 – 2,44]	
p-Wert**	0,0505	
Emotionale Funktion		
N†	90	97
Responder‡: n (%)	29 (32,2)	20 (20,6)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,57 [0,96 – 2,57]	
p-Wert**	0,0721	
Kognitive Funktion		
N†	90	97
Responder‡: n (%)	28 (31,1)	19 (19,6)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,58 [0,95 – 2,62]	
p-Wert**	0,0920	
Soziale Funktion		
N†	89	96
Responder‡: n (%)	30 (33,7)	23 (24,0)
RR: Rux. vs. BAT [95% KI]	1,41 [0,88 – 2,24]	
p-Wert**	0,1461	
<p>* Die entsprechenden Auswertungen für die Gruppe der ausschließlich zulassungskonform bzw. ausschließlich zulassungsüberschreitend behandelten Patienten sind im Dateianhang der Stellungnahme abgelegt (38).</p> <p>† Alle Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse eingeschlossen</p> <p>‡ Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung von mindestens 10 Punkten im Studienverlauf bis zu Woche 32 (über alle Zeitpunkte) erreicht haben.</p> <p>** p- Wert berechnet mit dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall</p>		

Literaturverzeichnis

- (1) 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: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf. 2013 Mar 7. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (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: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf. 2014 Nov 6. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (3) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. Stand: April 2015.
- (4) Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
- (5) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. Stand: Juni 2014.
- (6) Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(4):62-8.
- (7) Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-84.
- (8) Hensley B, Geyer H, Mesa R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(5):609-17.
- (9) Rüfer A, Balabanov S, Goede JS. Polycythaemia vera. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(49):1003-9.
- (10) Rüfer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Med Forum*. 2003;23:1026-33.
- (11) Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *American journal of hematology*. 2013;88(8):665-9.
- (12) Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M, Barate C, Klersy C, Orlandi E, et al. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica*. 2000;85(10):1011-8.
- (13) Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
- (14) Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2004;117(10):755-61.
- (15) Berlin NI. Polycythemia vera. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2003;17(5):1191-210.
- (16) Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.

- (17) Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-9.
- (18) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-004 Ruxolitinib. 2015 Mar 16. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (19) Novartis Pharma GmbH and Incyte Corporation. CINC424B2301: Randomized, open label, multicenter phase III study of efficacy and safety in polycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK inhibitor INC424 tablets versus best available care (The RESPONSE Trial). Clinical Study Report (Primary Analysis). 2014 May 5. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (20) Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):426-35.
- (21) 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.
- (22) Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(12):2685-90.
- (23) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (24) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 169. Vandetanib - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2013 Jun 13. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (25) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 177. Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (26) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 23. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (27) 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 - Vandetanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf. 2013 Sep 5. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.

- (28) 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 - Enzalutamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf. 2014 Feb 20. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (29) 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 - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf. 2015 Jun 18. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (30) 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 - Axitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf. 2013 Mar 21. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (31) 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 - Trastuzumab Emtansin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf. 2014 Jun 19. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (32) Incyte Corporation. Evidence Dossier Ruxolitinib (INCB018424). Patient Reported Outcome Measurement Strategy - Symptoms of Myelofibrosis. 2011 Mar 17.
- (33) 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.
- (34) Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4098-103.
- (35) Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011;118(2):401-8.
- (36) Incyte Corporation. Evidenz Dossier Ruxolitinib. Patient Reported Outcome Measurement Strategy - Symptoms of Polycythemia Vera. 2012 Jan 30.
- (37) Transperfect. Validierung der Übersetzungen des MPN-SAF.
- (38) Novartis Pharma GmbH. CINC424B2301: Randomized, open label, multicenter phase III study of efficacy and safety in polycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK inhibitor INC424 tablets versus best available care (The RESPONSE Trial). Zusatzanalysen. 2015 Jul.
- (39) 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.

- (40) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf. 2013 Apr 15. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (41) 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. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (42) McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(1):101-11.
- (43) Vannucchi AM, Guglielmelli P. JAK2 mutation-related disease and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(5):496-506.
- (44) Adams BD, Baker R, Lopez JA, Spencer S. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2010;24(3):585-602.
- (45) Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Annals of hematology*. 2010;89(7):691-9.
- (46) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2013;368(1):22-33.
- (47) Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22.
- (48) Nordic MPD Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis: Verfügbar unter: http://www.nmpn.org/files/NMPD_guidelines_2009revision_pub.pdf. Stand: April 2009.
- (49) National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment (PDQ®) - Polycythemia vera. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page3>. Stand: August 2014.
- (50) Wijermans PD, van Egmond L, Ypma PF, Schipperus MR, Kerkhoffs J-L, Bohmer LH. Isovolemic Erythrocytapheresis: Fixed Versus Patient Tailored Volume Exchange in Patients with Polycythemia or Hemochromatosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006.
- (51) Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2014;12 Suppl 1:s75-83.
- (52) mpd-netzwerk e.V. Selbsthilfeforum für Betroffene von myeloproliferativen Neoplasien. Polycythaemia vera - Antworten auf häufig gestellte Fragen. Verfügbar unter: http://www.leukaemie-hilfe.de/extern_broschueren.html?&no_cache=1&tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=463. 2008 Dec.
- (53) Deacon B, Abramowitz J. Fear of needles and vasovagal reactions among phlebotomy patients. *Journal of anxiety disorders*. 2006;20(7):946-60.

- (54) Newman BH. Blood donor complications after whole-blood donation. Current opinion in hematology. 2004;11(5):339-45.
- (55) Newman BH, Pichette S, Pichette D, Dzaka E. Adverse effects in blood donors after whole-blood donation: a study of 1000 blood donors interviewed 3 weeks after whole-blood donation. Transfusion. 2003;43(5):598-603.
- (56) Taylor PC, Dolan G, Ng JP, Paul B, Collin R, Reilly JT. Efficacy of recombinant interferon-alpha (rIFN-alpha) in polycythaemia vera: a study of 17 patients and an analysis of published data. British journal of haematology. 1996;92(1):55-9.
- (57) Mascarenhas J, Mesa R, Prchal J, Hoffman R. Optimal therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia can only be determined by the completion of randomized clinical trials. Haematologica. 2014;99(6):945-9.
- (58) Dawson MA, Huntly BJP. The Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Polycythaemia Vera. In: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA, editors. Neoplastic Diseases of the Blood: Springer New York; 2013. p. 135-53.
- (59) Cunningham SC, Napolitano LM. Splenectomy for massive splenomegaly of polycythemia vera. American journal of surgery. 2004;188(1):94-5.
- (60) Geyer H, Mesa RA. Assessing disease burden in patients with classic MPNs. Best practice & research Clinical haematology. 2014;27(2):107-19.
- (61) Geyer HL, Scherber R, Dueck AC, Kiladijan JJ, Xiao Z, Slot S, et al. Symptom severity and clinical variables of polycythemia vera patients with splenomegaly, phlebotomy requirements and/or hydroxyurea use: a retrospective evaluation of 1334 patients. ASH Annual Meeting Abstracts. 2014.
- (62) Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. Blood. 2009;113(22):5394-400.
- (63) Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andreasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. European journal of haematology. 2011;86(2):148-55.
- (64) 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf. 2014 Nov 6. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (65) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 133. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jun 13. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (66) 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. Dieses Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 23. Juli 2015 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Ruxolitinib/Jakavi®</i> >> Vorgangsnummer 2015-04-15-D-161
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Welche Biomarker existieren für die Anwendung des JAK2 Inhibitors Ruxolitinib in der Therapie der Polycythaemia vera?</p> <p>Die Entdeckung der pathogenetisch relevanten Mutationen im JAK2 (Januskinase-2)- und MPL (Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene)-Gen hat die Differenzialdiagnose BCR-ABL-negativer myeloproliferativer Neoplasien (MPN) bereits erleichtert. Eine weitere, 2013 identifizierte Treibermutation im CALR (Calreticulin)-Gen schließt nun die verbliebene „diagnostische Lücke“ weitgehend.</p> <p>Eine CALR-Mutation ist bei einem großen Teil der Fälle von essentieller Thrombozytopenie (ET) und primärer Myelofibrose (PMF) ohne JAK2- und MPL-Mutation nachweisbar. Bei der Polycythaemia vera (PV) kommt sie dagegen nicht vor. Ca. 10-15 % der MPN sind „triple-negativ“, d.h. sie weisen keine dieser sogenannten Treibermutationen auf (JAK2-, MPL- und CALR-Wildtyp) [1] Mutiertes CALR scheint wie die JAK2-Mutation den JAK-STAT (Signal Transduces and Activators of Transcription)-Signalweg zu aktivieren, mit der Folge zytokinunabhängiger Proliferation. Die CALR-Mutation ist eine wichtige Mutation bei MPN und auch als potenzielles therapeutisches Target interessant. Der Nachweis von CALR-Mutationen erfolgt durch Sequenzierung von Exon 9 des Gens.</p>	

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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. Der pharmazeutische Unternehmer verwendet im nachgereichten Dokument: „Nachlieferung zu Modul 3A“ [2] in verschiedenen Übersichten wie z.B in der Kosten der Vergleichstherapie das Produkt Siklos.</p> <p>Siklos enthält zwar Hydroxycarbamid als Wirkstoff (= zweckmäßige Vergleichstherapie; ZVT), hat aber keine Zulassung in der Therapie der Polycythemia Vera [3].</p> <p>Dürfen im Rahmen der Vergleichstherapie und Kostenbetrachtung, Kosten von Produkten herangezogen werden, die in der bewerteten Indikation keine Zulassung haben, obwohl sie den Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) besitzen?</p>	<p>In der Indikation Polycythaemia vera liegt in Deutschland lediglich für Hydroxyurea (synonym Hydroxycarbamid) eine Zulassung vor.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die Phlebotomie sowie im Einzelfall auch eine Splenektomie, Milzbestrahlung oder allogene Stammzell-transplantation in Betracht.</p> <p>Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der RESPONSE-Studie können trotz des hohen Anteils nicht-zulassungskonform behandelter Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, weil Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen und sich in der Größe der Effekte nicht wesentlich unterscheiden.</p> <p>Bei der Kostenberechnung wurden ausschließlich die Kosten für Hydroxyurea und die Phlebotomie berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Klampfl T et al., N Eng J Med 2013, 369:2379-2390.

[2] Nachlieferung zu Modul 3A; Stand vom 06. Mai 2015; Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (468.2 kB, PDF)

[3] Fachinformation Siklos, Stand März 2015

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	5. August 2015
Stellungnahme zu	Ruxolitinib bei Polycythaemia Vera
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia Vera (PV) nach Vorbehandlung mit Hydroxyurea ist die zweite Indikation für diesen Kinase-Inhibitor. Ruxolitinib ist seit 2012 zugelassen für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit Primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF). Die erste Nutzenbewertung hatte im März 2013 zur Festlegung eines geringen Zusatznutzens, die erneute Nutzenbewertung im November 2014 nach Überschreitung der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt. Ruxolitinib hat für die Polycythaemia Vera den Status eines Orphan Drug bei der EMA, wird aber in der deutschen Nutzenbewertung im „regulären“ Verfahren bewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht sieht den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Wirksamkeit von Ruxolitinib wurde in RESPONSE, einer multizentrischen Phase III-Studie, getestet. Kontrollarm war bestverfügbare Therapie. Die Studie bestätigt die Durchführbarkeit qualitativ hochwertiger Studien bei Orphan Drugs.• Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, festgelegt. Das entspricht nur mit Einschränkungen der Behandlungsrealität. Vor allem bei jüngeren Patienten wird pegyliertes Interferon alpha (IFNα) eingesetzt. IFNα ist in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen, aber eine sinnvolle Zweitlinientherapie. Bei älteren Patienten werden auch Busulfan und 32-Phosphor verwandt.	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Ruxolitinib führte in der Zulassungsstudie zu einer signifikant höheren Rate kompletter hämatologischer Remissionen, zur besseren Kontrolle des Hämatokrits, zur Reduktion der Milzgröße und der Häufigkeit von Aderlässen. Die Lebensqualität wurde signifikant verbessert. • Der Einfluss von Ruxolitinib auf die Prävention der bei PV-Patienten besonders morbiditätsträchtigen, thrombembolischen Komplikationen konnte wegen einer geringen Anzahl von Ereignissen nicht quantifiziert werden. Auch der Einfluss auf andere Langzeitkomplikationen wie Myelofibrose oder die Entstehung einer akuten Leukämie ist unklar. Nicht veröffentlicht wurden Daten zur progressionsfreien Überlebenszeit und zur Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss von Ruxolitinib auf die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zum Kontrollarm wird durch eine sehr hohe Zahl von Crossover-Patienten wohl auch langfristig nicht auswertbar sein. • Ruxolitinib ist gut verträglich. Allerdings treten selten schwerwiegende Nebenwirkungen, vor allem infektiöse Komplikationen, auf. Unerwartete Langzeitnebenwirkungen haben sich bisher nicht gezeigt. <p>Ruxolitinib ist hoch wirksam in Bezug auf hämatologische Parameter und Parameter der Lebensqualität bei Patienten mit Polycythaemia Vera, die eine Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxyurea aufweisen. Der Einfluss von Ruxolitinib auf kritische, klinische Komplikationen der Polycythaemia Vera wie thrombembolische Komplikationen, Übergang in Myelofibrose und/oder akute Leukämie, sowie auf den langfristigen Krankheitsverlauf ist unklar. Es fehlt auch an Daten zum Vergleich von Ruxolitinib und dem in Deutschland regelmäßig eingesetzten IFNα.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle [1]. Sie gehört zu den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN, CMPE – chronische myeloproliferative Erkrankungen). Das klinische Bild wird durch die gesteigerte, von den üblichen Regulationsmechanismen unabhängige Proliferation der Erythropoese bestimmt. Zumeist findet sich auch eine Steigerung der Megakaryopoese und der Granulopoese. In der Regel besteht eine im Verlauf zunehmende Splenomegalie.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Krankheitsverlauf ist durch das deutlich gesteigerte Risiko für potenziell lebensbedrohliche arterielle und venöse thrombembolische Komplikationen gekennzeichnet. Patienten mit einem Hämatokrit zwischen 45-50% haben ein signifikant höheres Komplikationsrisiko als Patienten mit einem Hämatokrit <45% [2].</p> <p>Bei günstiger Überlebensprognose (mediane Überlebenszeit über 18 Jahre) ist die Therapie in erster Linie auf die Prävention der thrombembolischen Komplikationen ausgerichtet. Über 90% der Patienten benötigt jedoch im längerfristigen Krankheitsverlauf eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation [3].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>3. 1. Pathophysiologie</p> <p>Bei etwa 98% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lassen sich Mutationen im <i>JAK2</i>-Gen nachweisen. <i>JAK2</i> Mutationen sind nicht spezifisch für die PV und werden auch bei über 50% der Patienten mit Essentieller Thrombozythämie (ET) oder Primärer Myelofibrose (PMF) gefunden [4]. Die JAK-Tyrosinkinase haben eine wichtige Funktion hinsichtlich der Proliferationsregulation hämatopoetischer Zellen. Dies führt zu einer Aktivierung von Signalmolekülen, die im Zellkern die Proliferation hämatopoetischer Zellen aktivieren (JAK/STAT-Signalweg). Die <i>JAK2</i>^{V617F}-Mutation und andere Mutationen der JAK2-Tyrosinkinase (z.B. Mutationen im Exon12 des <i>JAK2</i>-Gens) führen zu einer Aktivierung der Kinase ohne Bindung von Zytokinen an den Rezeptor und dadurch zu einer vom normalen Regulationsprozess losgelösten und unkontrollierten Proliferation hämatopoetischer Zellen. Neuere Untersuchungen bei myeloproliferativen Erkrankungen haben gezeigt, dass beim gleichen Patienten zusätzlich zur Mutation im <i>JAK2</i>-Gen nicht selten noch weitere Genmutationen vorliegen, die den klinischen Verlauf beeinflussen können [5].</p>	
<p>3. 2. Therapieziele</p> <p>Bei günstiger Überlebensprognose der Polcythaemia vera und einem Altersmedian von etwa 60 Jahren bei Diagnosestellung ist das primäre Therapieziel derzeit nicht die Heilung der Erkrankung, sondern die Prävention und Reduktion arterieller und venöser Thromboembolien. Neben höherem Lebensalter und</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits stattgehabten Thrombembolien stellen die unzureichende Kontrolle des Hämatokrit und der peripheren Leukozytenzahl Riskofaktoren für das Auftreten von Thrombembolien dar. Da eine möglichst gleichmäßige Absenkung des Hämatokrit mit einer niedrigeren Rate an thrombembolischen Komplikationen verbunden war, ist eine möglichst optimale Einstellung des Hämatokrit auf einen Zielwert unter 45% und eine Absenkung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl möglichst in den Normalbereich anzustreben [1, 2].</p> <p>Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist die Kontrolle von Krankheitssymptomen und die Verbesserung der oft erheblich eingeschränkten Lebensqualität. Langfristige Ziele sind die Vermeidung bzw. Verzögerung der Spätkomplikationen des Überganges in eine Myelofibrose und/oder akute Leukämie.</p> <p>Sie ist selten indiziert. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">Polycythaemia Vera (PV)</p> <pre>graph TD; PT[Primärtherapie] --> A[Aderlass¹]; A -- und --> ASS[ASS 100]; ASS --> Box1[bei schlechter Compliance unter Aderlasstherapie und / oder Progression der Myeloproliferation (Splénomegalie, Leukozytose, Thrombozytose) und / oder hohes Thromboserisiko]; Box1 --> HU[Hydroxyurea]; Box1 --> BJ[bei jüngeren]; BJ --> IFN[ggf. IFNα b]; IFN -- bei Resistenz oder Unverträglichkeit --> HU; HU --> Box2[bei Resistenz oder Unverträglichkeit]; Box2 --> R[Ruxolitinib]; Box2 --> I[IFNα]; Box2 --> B[Busulfan³]; Box2 --> P[Phosphor-];</pre>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ Aderlass zur Hämatokriteinstellung < 45% ² Alternativen: IFN bei jüngeren Patienten (< 40 J.), ³ Busulfan oder P³² bei älteren Patienten (> 75 J.)</p>	
<p>3. 3. Therapie</p> <p>3. 3. 1. Möglichkeit der Erfassung und Beurteilung von Therapieeffekten</p> <p>Die bisherigen Therapieempfehlungen zur Primärbehandlung der PV beruhen im wesentlichen auf Analysen von großen retrospektiven Studien, kleineren prospektiven Phase II-Studien und nur begrenzt auf randomisierten Phase III-Studien. Oft werden in prospektiven Studien frühe Endpunkte zur Therapiebewertung angestrebt (Kontrolle von peripheren Blutwerten und Milzgröße) sowie die Erfassung der Toxizität der Therapie.</p> <p>Bei den meisten Patienten müssen im Verlauf von Jahren wegen Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber der jeweiligen Therapie oder schwer kontrollierbarem Krankheitsprogress verschiedene Medikamente oder Therapieverfahren sequenziell eingesetzt werden. Dadurch ist der Vergleich einer neuen Therapieform mit einer einheitlich behandelten Vergleichsgruppe praktisch kaum realisierbar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. 3. 2. Bisherige, zytoreduktive Therapien</p> <p>Hydroxyurea stellt die Standardtherapie der PV dar [1]. Nach neueren Analysen (n=261) können mit Hydroxyurea hämatologische Ansprechraten von etwa 90% erzielt werden. Eine komplette Remission erreicht jedoch nur etwa ein Viertel der Patienten. Die Rate von primärer Resistenz oder Intolereanz liegt bei 25%. Etwa 40% der Patienten zeigten einen Wirkungsverlust von Hydroxyurea im Therapieverlauf bei einer medianen Therapiedauer von 4,4 Jahren. Patienten mit Resistenz gegen Hydroxyurea hatten eine kürzere Überlebenszeit und ein höheres Risiko, eine Leukämie zu entwickeln [6, 7]. Aufgrund von Beobachtungen an selektierten Patienten wird seit Jahren ein leukämogenes Potenzial von Hydroxyurea bei der PV diskutiert. Dieses konnte in kontrollierten Studien weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Diese Konstellation führt jedoch zum zurückhaltenden Einsatz von Hydroxyurea bei jüngeren Patienten. Über lange Zeit eingesetzt ist Hydroxyurea mit einer beträchtlichen Hauttoxizität und einer erhöhten Rate an Hautmalignomen verbunden.</p> <p>Interferon alpha (herkömmliche oder pegylierte Form) ist bei der Polycythaemia vera hochwirksam. Es ist nicht teratogen und nicht leukämogen. Obwohl es für die Behandlung der PV in Europa nicht zugelassen ist, wird es häufig bereits in der Primärtherapie eingesetzt, insbesondere bei jüngeren Patienten. Die Ansprechrate auf IFN liegt bei 80% (einschließlich etwa 17-18% kompletter molekularer Remissionen), die Rate an Aderlassfreiheit bei 60%. Allerdings führt das Nebenwirkungsprofil (grippale Symptome, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Myalgien, Arthralgien, Depression u.a.) bei 20% bis 30% der Patienten zum Therapieabbruch [8, 9].</p> <p>Weitere bei der PV gut wirksame Substanzen sind Busulfan und 32-Phosphoshor. Beide Therapien sind mit dem Auftreten von sekundären Leukämien assoziiert und deshalb nur für Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter geeignet.</p>	
<p>3. 3. 3. Ruxolitinib</p> <p>Die Wirksamkeit von Ruxolitinib bei PV-Patienten wurde in RESPONSE, einer internationalen, multizentrischen Phase III-Studie, getestet [10]. Aufgenommen in die Studie wurden erwachsene, Aderlasspflichtige Patienten mit Splenomegalie, die auf Hydroxyurea resistent waren (46% der Patienten) oder</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>intolerable Nebenwirkungen hatten (54% der Patienten). Als bestverfügbare Therapie im Kontrollarm konnten Hydroxyurea, Interferon, Anagrelid, Pipobroman, Immunmodulatoren oder keine medikamentöse Therapie eingesetzt werden. 32-Phosphor, Busulfan oder Chlorambucil waren nicht zugelassen.</p> <p>Table 1: Randomisierte Studien zu Ruxolitinib bei Polycythaemia Vera</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risiko- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Me- thode</th> <th>N¹</th> <th>Hämatokrit- kontrolle <u>und</u> Reduktion der Milzgröße²</th> <th>Symptome³</th> <th>CHR⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RESPONSE [10]</td> <td>Zweitlinie</td> <td>bestverfügbare Therapie</td> <td>Ruxolitinib</td> <td>222</td> <td>0,9 vs 20,9⁵ p < 0,001</td> <td>5 vs 49</td> <td>8,9 vs 23,6 p = 0,003</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patienten; ² Rate der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, ³ Rate der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik im MPN-SAF Score um mindestens 50%; ⁴ CHR – komplette hämatologische Remission; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode;</p> <p>Unter Ruxolitinib kam es bei einer signifikant höheren Rate von Patienten zur Kontrolle des Hämatokrits, zur Reduktion der Milzgröße um mindestens 35%, zur Verbesserung der klinischen Symptome und zu kompletten hämatologischen Remissionen. Die Rate an thrombembolischen Komplikationen war im Ruxolitinib-Arm zwar niedriger, ist aber bei der insgesamt geringen Anzahl von Ereignissen bei kurzer Beobachtungszeit nicht statistisch auswertbar. Daten zum Einfluss auf die Überlebenszeit liegen bisher nicht vor und waren auch nicht Gegenstand der Studie.</p>								Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Me- thode	N ¹	Hämatokrit- kontrolle <u>und</u> Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ³	CHR ⁴	RESPONSE [10]	Zweitlinie	bestverfügbare Therapie	Ruxolitinib	222	0,9 vs 20,9 ⁵ p < 0,001	5 vs 49	8,9 vs 23,6 p = 0,003
Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Me- thode	N ¹	Hämatokrit- kontrolle <u>und</u> Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ³	CHR ⁴																
RESPONSE [10]	Zweitlinie	bestverfügbare Therapie	Ruxolitinib	222	0,9 vs 20,9 ⁵ p < 0,001	5 vs 49	8,9 vs 23,6 p = 0,003																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien und gegebenenfalls mit Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nach den gesetzlichen Vorgaben korrekt, entspricht aber nur großen Einschränkungen der Behandlungsrealität in Deutschland.</p> <p>Interferon alpha wird vor allem bei jüngeren Patienten verabreicht und rückt aufgrund seiner guten Wirksamkeit zunehmend in den Vordergrund. Die Wirksamkeit wurde in der PROUD PV-Studie als Erstlinientherapie gegenüber Hydroxyurea getestet. Die Rekrutierung der über 200 Patienten ist abgeschlossen, erste Ergebnisse werden Ende 2015 erwartet. Interferon ist in Europa weder in der natürlichen noch in der pegylierten Form zur Therapie der Polycythaemia zugelassen. Weitere, in Deutschland eingesetzte Medikamente sind Busulfan und 32-Phosphor, während das in der Zulassungsstudie erlaubte Alkylanz Pipobroman oder die Immunmodulatoren Lenalidomid bzw. Thalidomid in Deutschland keine nennenswerte Rolle bei der Therapie von PV-Patienten spielen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage. <p>Die gängige Therapie zur Absenkung eines erhöhten Hämatokrit-Werts besteht in der Phlebotomie und, insbesondere wenn ein hohes Risiko für</p>

Stellungnehmer:

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)
		thromboembolische Ereignisse vorliegt, in der zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea. Tritt eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea auf, so ist es in Abhängigkeit des spezifischen Intoleranz- oder Resistenzkriteriums in vielen Fällen möglich, die Therapie mit Hydroxyurea nach temporärer Unterbrechung wieder aufzunehmen oder mit einer niedrigeren Dosis fortzuführen, gegebenenfalls in Kombination mit Phlebotomien. Um Unterbrechungen in der Hydroxyurea-Therapie zu überbrücken, ist es möglich, mit der Anwendung von Phlebotomien zu beginnen oder deren Häufigkeit zu erhöhen. In Abhängigkeit patientenindividueller Krankheitscharakteristika und gegebenenfalls ergänzend zur medikamentösen Therapie können auch Bestrahlungen der Milz angezeigt sein.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der RESPONSE-Studie, siehe Kapitel 3. Endpunkte der Studie waren hämatologische Parameter und Krankheitssymptome. Die Studie ist in einem Peer-Review-Journal publiziert.</p>	

Stellungnehmer:

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. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit PV. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei der langen Überlebenszeit von PV-Patienten unter den bisherigen Therapieformen ist diese Festlegung aus Gründen der Durchführbarkeit nachvollziehbar. Die Erfahrungen mit den beiden randomisierten Studien zu Ruxolitinib bei Patienten mit Primärer Myelofibrose, Post-PV-MF und Post-ET-MF zeigen, dass Ruxolitinib bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit haben kann.</p> <p>In der RESPONSE-Studie wird die Auswertung der Überlebenszeit allerdings vermutlich auch langfristig nicht aussagekräftig sein: innerhalb der Vorgabe des Studienprotokolls wechselten 85,7% der Patienten nach Woche 32 vom Kontroll- in den Ruxolitinib-Arm (Crossover).</p>	<p>In der RESPONSE-Studie traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf. In Anbetracht des langsamen Verlaufs der Erkrankung und der kurzen Beobachtungsdauer ist die Aussagekraft der Studie zu diesem Endpunkt limitiert. Da überdies bereits ab Woche 32 ein Großteil der Studienpatienten im Vergleichsarm in den Ruxolitinib-Arm wechselten, ist auch die Aussagekraft der Ergebnisse, die zu späteren Zeitpunkten erhoben wurden, äußerst begrenzt. Daher können die Ergebnisse der späteren Erhebungszeitpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1 Thrombembolische Komplikationen</p> <p>Kritisch bei PV-Patienten sind thrombembolische Komplikationen. Sie sind wesentliche Ursache der kurz- und langfristigen Morbidität. Das zeigt sich auch im Patientenkollektiv der</p>	

Stellungnehmer:

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>RESPONSE-Studie, in der 33% der Patienten bereits thromboembolische Ereignisse in der Anamnese aufwiesen.</p> <p>Innerhalb der Beobachtungszeit von 32 Wochen traten wenige thromboembolische Komplikationen auf, ein Ereignis (0,9%) im Ruxolitinib-Arm versus 6 Ereignisse (5,4%) im Kontrollarm. Nach Woche 32 wurde ein weiteres thromboembolisches Ereignis im Ruxolitinib-Arm dokumentiert.</p>	<p>Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wurde in der RESPONSE-Studie über den SMQ¹⁶-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ operationalisiert.</p> <p>Zu Woche 32 lag zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR: 0,17; 95 %-KI: [0,02; 1,37]; p = 0,120).</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Hämatologische Remission</p> <p>Die Kontrolle des Hämatokrits war, zusammen mit der Reduktion der Milzgröße, Bestandteil des primären Studienendpunktes. Eine Kontrolle des Hämatokrits mit einer Zielgröße <45% wurde in 60% der Patienten im Ruxolitinib-Arm vs. 19,6% der Patienten im Kontrollarm erreicht. Die Rate kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 23,6% vs 8,9%.</p>	<p>Hinsichtlich der Einzelkomponente „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ des kombinierten, primären Studienendpunktes „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 %“ lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (60 % vs. 19,6 %; RR: 2,70; 95 %-KI: [1,87; 3,90]; p < 0,001).</p> <p>Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und die dadurch bedingte fehlende Indikation für eine</p>

¹⁶ Standardized MedDRA Query

Stellungnehmer:

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>Phlebotomie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde auf eine publizierte randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera verwiesen, in der bei einem Hämatokrit-Zielwert von < 45 % im Vergleich zu einem Hämatokrit-Zielwert von 45 – 50 % signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle und thromboembolischen Ereignisse auftraten¹⁷.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie reichen allerdings noch nicht aus, den in der RESPONSE-Studie erhobenen Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle, fehlende Indikation für eine Phlebotomie“ als Surrogat für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ heranzuziehen.</p>

¹⁷ Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013 Jan 3; 368(1):22-33.

Stellungnehmer:

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. 3. 2. 3. Milzgröße</p> <p>Die Reduktion des Milzvolumens war das zweite Element des zusammengesetzten, primären Endpunktes der Zulassungsstudie. 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 PV ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. In der RESPONSE-Studie wurde dieses Ziel der Größenreduktion der Milz bei 38,2% der Patienten im Ruxolitinib-Arm vs 0,9% der Patienten im Kontrollarm erreicht.</p>	<p>Durch die Behandlung mit Ruxolitinib konnte das Milzvolumen in der RESPONSE-Studie bei einem signifikant höheren Anteil an Patienten um mindestens 35 % reduziert werden (38,2 % vs. 0,9 %; RR: 42,76; 95 %-KI: [5,99; 305,31]; $p < 0,001$).</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität ist patientenrelevant.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Aderlasshäufigkeit</p> <p>Die Anzahl der Patienten, bei denen zwischen Woche 8 und 32 ein Aderlass erforderlich war, lag in der Ruxolitinib-Gruppe bei 19,8% vs 62,4% im Kontrollarm ($p < 0,0001$). In der Kontrollgruppe benötigten 20,2% der Patienten mindestens 3 Aderlässe, während dieser Anteil unter Ruxolitinib nur bei 2,8% der Patienten lag.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 103 ff.</p>

Stellungnehmer:

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. 3. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden das Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Tagebuch (MPN-SAF), der EORTC QLQ30 Fragebogen, die Pruritus Symptom Impact Skala und die Patient Global Impression of Change verwendet.</p> <p>MPN-SAF ist inhaltlich der am besten für PV-Patienten geeignete Fragebogen. Allerdings ist er bisher nicht unabhängig validiert und wurde nur bei etwa 70% der Patienten erhoben. Diese Rate wäre an sich durchaus akzeptabel, liegt aber deutlich unter der Rate von 89% der Patienten, die den EORTC QLQ30 Fragebogen ausgefüllt haben.</p> <p>Im MPN-SAF kam es bei 48,6% der Patienten im Ruxolitinib-Arm vs 4,9% der Patienten im Kontrollarm zu einer Verbesserung des Summenscores. Im EORTC-QLQ-C30 Fragebogen zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen zugunsten des Ruxolitinib-Arms bei Fatigue, Schmerzen Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der RESPONSE-Studie mittels der Funktionsskalen und der Skala zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands lag zum Erhebungszeitpunkt Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib vor (RR: 3,53; 95 %-KI: [2,12; 5,88]; p < 0,001).</p> <p>Auch für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ ergab die Responderanalyse statistisch signifikante und relevante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib (RR: 3,36; 95 %-KI: [1,74; 6,48]; p < 0,001).</p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt sowohl für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ als auch für die Skala zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitszustands des EORTC-QLQ-C30 ein Vorteil</p>

Stellungnehmer:

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)
		von Ruxolitinib vor. Die Vorteile von Ruxolitinib in der Endpunktkategorie Lebensqualität stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für die Patienten dar, insbesondere eine spürbare Linderung der Erkrankung. Somit ist eine Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ gerechtfertigt.
	<p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen von Ruxolitinib im Grad 3/4 traten nur selten auf, in keiner Kategorie bei mehr als 5% der Patienten. Spezifisch unter Ruxolitinib im Grad 3 auftretende, symptomatische Nebenwirkungen waren Muskelkrämpfe (0,9%), Luftnot (2,7%), abdominelle Schmerzen (0,9%) und Asthenie (1,8%). Hämatologische Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf. Erhöht ist die Rate von Infektionen im Ruxolitinib-Arm, vor allem durch Herpes zoster. Eine seltene, schwere Komplikation von Ruxolitinib ist die erhöhte Rate von Septikämien.</p>	<p>Den positiven Effekten von Ruxolitinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.</p> <p>Eine Dyspnoe trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (10,0 % vs. 1,8 %; RR: 5,55; 95 %-KI: [1,26; 24,46]; p = 0,010). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse zum Symptom Dyspnoe, die mittels des Fragebogens E-ORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, einen Vorteil von Ruxolitinib. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.</p>

Stellungnehmer:

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>Für Muskelspasmen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ruxolitinib vor (11,8 % vs. 4,5 %; RR: 2,62; 95 %-KI: [0,97; 7,11]; p = 0,049).</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtraten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE¹⁸-Grad 3 oder 4) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm vor. Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Therapie im Vergleichsarm, im Gegensatz zum Interventionsarm, verändert werden konnte, ohne dass dies als Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfasst wurde.</p> <p>Zusammenfassend werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft.</p>

¹⁸ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Stellungnehmer:

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>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Obwohl Ruxolitinib für die Zulassung einen Orphan-Drug-Status hat, wurde das IQWiG mit der Erstellung des Berichtes beauftragt. Hintergrund ist die Überschreitung der Jahresumsatzgrenze von €50 Millionen in einer anderen Indikation.</p> <p>Das IQWiG hat den Bericht im Rahmen seiner für „reguläre“ Verfahren entwickelten Methodik erstellt. Der Anteil von 25% der Patienten im Kontrollarm, die mit Medikamenten außerhalb deutscher Zulassungsbestimmungen behandelt wurden, wird im IQWiG Bericht als „groß“ betrachtet. Daraus wird <i>a priori</i> abgeleitet, dass „grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden“ können. Das ist dann auch der abschließende Vorschlag des Berichtes.</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegt mit der RESPONSE-Studie nur eine Studie zugrunde. Aufgrund des offenen Studiendesign sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.</p> <p>Im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie wurden 25 % der Patienten im Rahmen der Best-Available-Therapy mit Arzneimitteln behandelt, die in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen sind und nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden. Da Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu den bewertungsrelevanten Endpunkten in der Studienpopulation die zulassungskonform</p>

Stellungnehmer:

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>behandelt wurde und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen, kann die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine stratifizierte Zuteilung der Patienten zur Subgruppe der zulassungskonform behandelten und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch nicht. Die Randomisierung ist für die Sensitivitätsanalyse aufgehoben und es kann nicht gewährleistet werden, dass die grundlegenden Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur zulassungskonform behandelten Subpopulation können daher nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind infolge dessen mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ruxolitinib ist ein hoch wirksames Medikament bei Patienten mit Polycythaemia Vera. Es führte in der Zulassungsstudie zu einer signifikant höheren Rate kompletter hämatologischer Remissionen, Kontrolle des Hämatokrits, Reduktion der Milzgröße, Verminderung der Notwendigkeit von Aderlässen sowie zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.</p> <p>Die Verfügbarkeit von Ruxolitinib als einer weiteren zytoreduktiven Therapiemöglichkeit für prognostisch ungünstig einzustufende Fälle mit PV, die auf Hydroxyurea resistent oder</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. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs.</p>

Stellungnehmer:

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>intolerant sind, stellt aus klinischer und ärztlicher Sicht einen deutlichen Zusatznutzen dar, da Ruxolitinib die gesteigerte Myeloproliferation in hohem Maß kontrolliert und nebenwirkungsarm ist. Das Vorliegen eines Zusatznutzens von Ruxolitinib wird auch dadurch gestützt, dass der Einsatz bisher vorhandener Substanzen mit einer hohen Rate an Therapieabbrüchen assoziiert ist.</p> <p>Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ruxolitinib in dieser Indikation ist angesichts der insgesamt kurzen Nachbewertungszeit bei einem jahrzehntelangen Krankheitsverlauf schwierig. Wir erwarten, dass eine adäquate Reduktion von Hämatokrit und Leukozytenzahl langfristig zur Reduktion des Thromboserisikos und zur Vermeidung potenziell bedrohlicher Gefäßkomplikationen (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, Thrombose der großen Bauchgefäße etc.) führt.</p>	<p>7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.</p> <p>Vorteile von Ruxolitinib zeigten sich in der Endpunktkategorie Morbidität durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch eine Verringerung von Phlebotomien aufgrund einer verbesserten Hämatokrit-Kontrolle, durch die Reduktion des Milzvolumens verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, durch eine Verbesserung der Morbiditätspunkte Fatigue und Appetitlosigkeit sowie in der Endpunktkategorie Lebensqualität in Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die körperliche Funktion.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer fehlen jedoch Langzeitdaten zu den für die Patienten relevanten thromboembolischen Ereignissen, zur kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer:

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)
		ergibt sich für Ruxolitinib jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Literaturverzeichnis

1. Lengfelder E, Bärlocher GM, Gisslinger H, Petrides PE, Grieshammer M: Polycythaemia Vera. Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2015. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@_@view/html/index.html
2. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al.: Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 368:22-32, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208500](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208500)
3. Najean Y, Dresch C, Rain JD: The very-long-term course of polycythemia: a complement to the previously published data of the polycythemia vera study group. Br J Haematol 86:233-235, 1993. PMID: [8011542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8011542/)
4. Jones A, Kreil S, Zoi K et al.: Widespread occurrence of the JAK2V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 106:2162-2168, 2005. PMID: [15920007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920007/)
5. Lundberg P, Karow A, Nienhold R et al.: Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood 123:2220-2228, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-11-537167](https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-537167)
6. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F et al.: Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. Blood 119:1363-1369, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-10-387787](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-387787)
7. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al.: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol 148:961-963, 2010. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x)
8. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R: Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. Ann Hematol 79: 103-109, 2000. PMID: [10803939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10803939/)
9. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood 112: 3065-3072, 2008. DOI: [10.1182/blood-2008-03-143537](https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143537)
10. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Grieshammer M et al.: Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 372: 462-435, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1409002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409002)

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5. August 2015
Stellungnahme zu	Ruxolitinib (Jakavi®) Polycythaemia vera
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Ruxolitinib (Jakavi®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet wurde gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durchgeführt, da Jakavi® bereits in der Erstindikation die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten hatte.</p> <p>Ruxolitinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (ggf. auch als eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea) fest. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der pivotalen randomisiert-kontrollierten Studie (RESPONSE) sowie mit ergänzender Betrachtung der im Kontrollarm zulassungskonform behandelten Patienten, da nicht alle Patienten im Kontrollarm zulassungskonform behandelt wurden.</p> <p>Das IQWiG sieht abschließend mehrere Anhaltspunkte für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ruxolitinib für den Gesundheitszustand, Fatigue sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand und körperliche Funktion).</p>	

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebenso berichtet das Institut zwei Anhaltspunkte für einen größeren Schaden für die Endpunkte Muskelspasmen und Dyspnoe. In der Gesamtschau stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ruxolitinib fest.</p>	
<p>Herabstufung der Aussagesicherheit nicht nachvollziehbar</p> <p>Das IQWiG macht Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie RESPONSE, in der Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie verglichen wurde. In dieser Studie wurden jedoch im Kontrollarm ca. 25 % der Patienten zulassungsüberschreitend behandelt. Das IQWiG begründet die Berücksichtigung dieser Studie mit den zusätzlich vorgelegten Daten des Herstellers, die zeigen, dass die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch sind. Dennoch geht das IQWiG davon aus, dass sich auf Basis dieser Datengrundlage nur Anhaltspunkte (und keine Hinweise) erzielen ließen.</p> <p><i>„Aufgrund des großen Anteils der nicht zulassungskonform behandelten Patienten können dabei nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden“ (S. 40).</i></p> <p>Dieser Einschätzung kann vor dem Hintergrund nicht gefolgt werden, dass die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und Zielpopulation identisch ist. Da seitens des IQWiG die Sicherheit, mit der die Ergebnisse in der Gesamtpopulation und Zielpopulation</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegt mit der RESPONSE-Studie nur eine Studie zugrunde. Aufgrund des offenen Studiendesign sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.</p> <p>Im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie wurden 25 % der Patienten im Rahmen der Best-Available-Therapy mit Arzneimitteln behandelt, die in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen sind und</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>übereinstimmen bereits bewertet wurde, ist eine „nachträgliche“ Herabstufung der Aussagesicherheit nicht nachvollziehbar.</p>	<p>nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden. Da Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse zu den bewertungsrelevanten Endpunkten in der Studienpopulation die zulassungskonform behandelte und der Gesamtpopulation die gleiche Effektrichtung aufweisen, kann die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine stratifizierte Zuteilung der Patienten zur Subgruppe der zulassungskonform behandelten und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten im Vergleichsarm erfolgte jedoch nicht. Die Randomisierung ist für die Sensitivitätsanalyse aufgehoben und es kann nicht gewährleistet werden, dass die grundlegenden Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur zulassungskonform behandelten Subpopulation können daher nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind infolge dessen mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.</p>
<p>Fehlende Quantifizierung Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG macht Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie RESPONSE (in der im Kontrollarm ca. 25 % der Patienten zulassungsüberschreitend behandelt wurden). Diese finden unter Berücksichtigung der zusätzlich vorgelegten Daten des Herstellers statt, die zeigen, dass die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch sind. Das IQWiG hält es jedoch auf Grundlage dieser Daten für unmöglich, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p> <p><i>„Aufgrund des großen Anteils der nicht zulassungskonform behandelten Patienten können dabei nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für</i></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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden“ (S. 40).</i></p> <p>Vor dem Hintergrund der vom IQWiG geprüften, hinreichenden Übereinstimmung der Ergebnisse von Gesamt- und Zielpopulation, sowie dem überschaubaren Anteil von Patienten mit zulassungsüberschreitender Behandlung im Kontrollarm (ca. 25 %) sind aus Sicht des vfa durchaus quantifizierbare Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens möglich.</p>	<p>Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.</p> <p>Vorteile von Ruxolitinib zeigten sich in der Endpunktkategorie Morbidität durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, durch eine Verringerung von Phlebotomien aufgrund einer verbesserten Hämatokrit-Kontrolle, durch die Reduktion des Milzvolumens verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, durch eine Verbesserung der Morbiditätsendpunkte Fatigue und Appetitlosigkeit sowie in der Endpunktkategorie Lebensqualität in Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die körperliche Funktion.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer fehlen jedoch Langzeitdaten zu den für die Patienten relevanten thromboembolischen Ereignissen, zur kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Ruxolitinib jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p>
<p>Umgang mit Effekten bei stetigen Variablen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der IQWiG-eigenen Methodik zur Interpretation der Ergebnisse bei stetigen Variablen (Relevanzbewertung anhand einer der Lage des gesamten Konfidenzintervalls zur angenommenen Irrelevanzschwelle von 0,2) gehen einige statistisch höchst signifikante Effekte nicht die Gesamtabwägung des Zusatznutzens ein und werden vom IQWiG mit „kein Zusatznutzen“ kommentiert. Inwiefern diese formal-abstrakte Vorgehensweise für das vorliegende Verfahren für alle Endpunkt adäquat ist, sollte vom G-BA überprüft werden. Anderenfalls bleiben z.B. statistisch höchst signifikante Vorteile bei der Symptomatik „Schmerz“ oder „Appetitlosigkeit“ im EORTC QLQ-C30 gänzlich unberücksichtigt. Diese Effekte sollten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz nochmals überprüft werden.</p>	<p>Hinsichtlich der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 lagen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Appetitlosigkeit vor. Für diese Endpunkte erreichten in der Responderanalyse signifikant mehr Patienten zu Woche 32 eine relevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte. Hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.</p> <p>Die Nebenwirkung „Dyspnoe“ trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.</p>
<p>Subgruppen / Effektmodifikatoren</p> <p>Das IQWiG bemängelt wie folgt:</p> <p><i>„Der pU beschränkt die Subgruppenanalysen auf die Interventions- und die Kontrollgruppe, wie sie randomisiert wurden, und liefert keine Subgruppenanalysen für die zulassungskonform bzw. zulassungsüberschreitend behandelten Patienten der Kontrollgruppe.“</i></p> <p>Dieser Kritik kann nicht gefolgt werden, da eine plausible Rationale für die geforderten zusätzlichen Analysen für die zulassungskonform bzw. zulassungsüberschreitend behandelten Patienten der Kontrollgruppe nicht ableitbar erscheint. Das IQWiG selbst führt die eigentliche Bewertung auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation durch und betrachtet die Ergebnisse der</p>	

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zulassungskonform behandelten Patienten lediglich ergänzend (da die Randomisierung der Studie nicht aufrechterhalten bleibt).	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der RESPONSE-Studie können trotz des hohen Anteils nicht-zulassungskonform behandelter Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, weil Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation und der Gesamtpopulation die gleiche Effekt-richtung aufweisen und sich in der Größe der Effekte nicht wesentlich unterscheiden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung **Gemeinsamer Bundesausschuss**

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. August 2015
von 10.02 Uhr bis 11.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Herr Dr. Hilf
Herr Dr. Holler
Frau Dr. Skorupa
Frau Dr. Weiß

Angemeldete Teilnehmer der Firma medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:

Herr Dr. Erdmann
Herr Scheer

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

Her Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Werner
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, Unterausschuss Arzneimittel. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens. Das Wort „frühe Nutzenbewertung“ geht mir nur schwer über die Lippen, weil wir hier einen zweiten Durchlauf für ein Orphan haben, Jakavi, das die Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat.

Wir diskutieren heute über die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juli. Diese Dossierbewertung des IQWiG liegt Ihnen allen vor. Dazu sind diverse Stellungnahmen eingegangen. Wir werden uns heute wahrscheinlich schwerpunktmäßig mit Fragestellungen beschäftigen müssen wie der Möglichkeit der Quantifizierung des Zusatznutzens trotz des Anteils an Studienpatienten, die mit nicht zugelassenen Arzneimitteln behandelt worden sind. Dann werden wir über die Berücksichtigung weiterer Endpunkte diskutieren müssen. Hier wird es um die Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte gehen. Wir haben es erneut mit der Frage der Bedeutung der Reduzierung der Milzgröße zu tun. Ganz wichtig ist die Unsicherheit der Datenlage zu den Langzeiteffekten Mortalität, Morbidität aufgrund der geringen Fallzahl und des relativ hohen Anteils an Crossover-Patienten.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen bekommen von Novartis Pharma GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., also von der DGHO, von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH sowie vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße als Teilnehmer an dieser Anhörung Herrn Dr. Hilf, Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Skorupa und Frau Dr. Weiß von Novartis, Herrn Dr. Erdmann und Herrn Scheer von medac, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Dr. Werner und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Es ist das übliche Verfahren: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb habe ich die herzliche Bitte, dass Sie jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Institution nennen, bevor Sie Ihren Wortbeitrag abgeben, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Bezüglich der einführenden Bemerkung des pharmazeutischen Unternehmers habe ich eine herzliche Bitte. Die Stellungnahme haben alle gelesen. Sie haben Gelegenheit, die wesentlichen Punkte herauszustellen, damit wir anschließend in die Diskussion eintreten können. Herr Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einführende Worte von unserer Seite zur Nutzenbewertung des Präparates Ruxolitinib in der Polycythaemia Vera – ich kürze das der Einfachheit halber in Zukunft mit PV ab - vorwegzuschicken. Für Ruxolitinib wurde im vergangenen Verfahren ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Indikation Myelofibrose zuerkannt. Im aktuellen Verfahren beschäftigen wir uns mit einer Indikationserweiterung, nämlich der PV, einer sehr ähnlichen Erkrankung, bei der die Prognose der Patienten glücklicherweise besser ist, die Einschränkung der Lebensqualität durch die entstehenden Symptome jedoch vergleichbar schwerwiegend ist. Auch in dieser Indikation gehen wir von einem beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten aus. Den Patienten mit dieser seltenen Erkrankung steht nun mit Ruxolitinib eine Therapieoption

zur Verfügung, wo vorher die Therapiealternativen zur Neigung gegangen sind. Gemäß der vorliegenden Studie wird die schwerwiegende Symptomatik der Patienten verbessert, was eine spürbare Linderung der Erkrankung bedeutet.

Ganz kurz zur Erinnerung, was die PV beinhaltet. Es geht um eine Erkrankung, bei der die unkontrollierte Vermehrung der Erythrozyten oft mit einer Leukozytose und/oder einer Thrombozytose vergesellschaftet ist. Das führt dazu, dass gehäuft Thromboembolien auftreten, die mit über 40 Prozent die häufigste Todesursache bei Patienten mit PV darstellen. Zusätzlich treten eine ganze Reihe von verschiedenen Symptomen bei den Patienten auf, die natürlich zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen.

Das IQWiG plädiert in seiner Bewertung für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund der patientenrelevanten Vorteile von Ruxolitinib, jedoch bei erhöhter Unsicherheit durch den Einsatz von nicht zugelassenen Produkten im Vergleichsarm bei circa 25 Prozent der Patienten. Wie im Dossier und in der Stellungnahme dargelegt, sehen wir den Zusatznutzen als quantifizierbar an und plädieren für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Stellungnahme haben wir die Analysevorschlüsse des IQWiG aufgegriffen und zahlreiche weitere Analysen eingereicht.

Für die heutige Anhörung haben wir noch 80-Wochen-Daten zu den Nebenwirkungen dabei, die zeigen, dass die Ergebnisse zu Dyspnoe und zu Muskelspasmen wahrscheinlich Zufallsbefunde sind und somit in Übereinstimmung mit den Aussagen des IQWiG eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht rechtfertigen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht in der vorliegenden Studie adäquat umgesetzt. Gemäß den geltenden Therapieleitlinien der Fachgesellschaften und der gängigen ärztlichen Praxis sind nicht zugelassene Produkte Teil der Therapie bei Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind. Dies ist ein Indikator für den Mangel an Therapieoptionen vor Einführung von Ruxolitinib in der schwierigen Situation, in der sich Patienten und Ärzte zu jener Zeit befanden. Bereits im Dossier hatten wir gemäß der G-BA-Beratung eine Sensitivitätsanalyse für diese praxisfernere Population ohne die nicht zugelassenen Therapieoptionen eingereicht. Wie auch vom IQWiG verwendet, zeigt die Sensitivitätsanalyse konsistente Ergebnisse zur Gesamtpopulation, was für eine Verwendbarkeit der Studie bei hoher Ergebnissicherheit spricht.

In der Gesamtschau ergibt sich der Zusatznutzen aus den patientenrelevanten Verbesserungen insbesondere für die folgenden Endpunkte. Zum einen ist das die Reduktion der thromboembolischen Ergebnisse. In der Analyse nach 32 Wochen waren die Ergebnisse nicht signifikant, da noch nicht die ausreichende Zahl von Ereignissen vorlag. Bei der 48-Wochen-Analyse wird das Ergebnis statistisch signifikant. Die Unterschiede in der Beobachtungszeit wurden durch ein statistisches Verfahren, die Incidence Density Ratio, ausgeglichen. Dieses Verfahren wurde bereits mehrfach vom IQWiG und dem G-BA akzeptiert. Die Patientenrelevanz der beobachteten thromboembolischen Ereignisse wie retinale Gefäßthrombose, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie ist sicherlich unstrittig.

Zur Linderung der Krankheitssymptomatik und dem MPN-SAF-Tagebuch. Wie ausführlich in der Stellungnahme ausgeführt, liegen umfangreiche Validierungen für das Instrument und alle Übersetzungen vor, was in einem separaten Evidenzdossier zusammengefasst ist bzw. mit unserer Stellungnahme nachgereicht wurde.

Weiterhin wurden zusätzliche Sensitivitäts-, Responder- und LOCF-Analysen für die Stellungnahme durchgeführt, um spezifische Kritikpunkte des IQWiG zu adressieren. Die Ergebnisse sind aus unserer Sicht demnach voll umfänglich verwendbar. Insbesondere die kontinuierliche und andauernde Verbesserung des TSS-Gesamtsymptomscores belegt die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik für die Patienten.

Zur Linderung der Krankheitssymptomatik, gemessen mit den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30. Die durchgeführten Responderanalysen bestätigen die statistisch signifikanten Ergebnisse für das Symptom Fatigue und zeigen ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib für das Symptom Schmerz. Andere Symptome zeigen einen deutlichen Trend zugunsten der Ruxolitinib-Therapie.

Zur Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an den Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30. Die ebenfalls durchgeführten Responderanalysen bestätigen die statistisch signifikanten positiven Ergebnisse für Ruxolitinib in Bezug auf die Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und auch für die Skala körperliche Funktion. Andere Skalen zeigen ebenfalls einen klaren Trend zugunsten von Ruxolitinib.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist festzuhalten, dass kein Unterschied hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen zu beobachten ist. Bei der Nebenwirkung Infektionen in der Analyse zu Woche 32 wurde eine leichter Nachteil für Ruxolitinib beobachtet, der bereits bei der längeren Beobachtungsdauer bis zur geplanten Analyse in Woche 48 aufgehoben und sogar zum Nachteil von BAT umgekehrt wurde. Für die Nebenwirkung Dyspnoe in der Analyse zu Woche 32 und Woche 80 gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Für die Nebenwirkung Muskelspasmen in der Auswirkung gibt es in der Woche 32 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Dieser war jedoch in der Woche 80 nicht mehr zu beobachten.

Da es sich bei der PV um eine Zulassungserweiterung handelt, liegen für die Substanz nun Langzeitsicherheitsdaten von mehr als 1.300 Patientenjahren bereits aus der Myelofibrosetherapie vor, die die generelle Sicherheit des Wirkstoffes belegen.

In der Gesamtschau sehen wir aus der randomisierten kontrollierten Studie ein sehr einheitliches Bild. Aus Sicht von Novartis ist die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens anhand der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gerechtfertigt, zum Ersten durch die statistisch signifikante Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen, zum Zweiten durch die Vermeidung schwerwiegender Symptome und zum Dritten durch eine spürbare Linderung der Erkrankung für die Patientinnen und Patienten im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität. Mit Ruxolitinib ist ein Produkt am Markt, welches eine bislang nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten bei einer schwerwiegenden Erkrankung bietet, gerade in einem Therapiefeld, wo die einzige zugelassene Therapieoption nicht mehr ausreicht und somit keine andere Behandlungsoption mehr besteht. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Holler. – Ich blicke in die Runde. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die einleitenden Worte. Ich habe zu einem konkreten Endpunkt, den Sie mehrfach erwähnt haben, eine Anmerkung, und dann noch zwei, drei Nachfragen zu Ihren Daten, die Sie nachgereicht haben.

Die Anmerkung betrifft die thromboembolischen Ereignisse. Dort haben Sie jetzt Analysen zur Inzidenzdichtrate vorgelegt, wo Sie auch die Ereignisse nach 80 Wochen berücksichtigt haben, wobei es sich hier alleine um ein weiteres Ereignis unter Ruxolitinib handelt. Das heißt, es waren noch gar nicht genug Ereignisse da, um Signifikanz zu erreichen. Daher wirkt das, was Sie eben beschrieben haben, ein bisschen kontraintuitiv, wenn man sich die Daten anschaut. Plötzlich wird es signifikant, wenn es unter Ruxolitinib ein Ereignis mehr gibt, aber nicht in der Vergleichstherapie.

Sie haben zur Begründung dessen, dass die Inzidenzdichtrate anerkannt werden sollte, einige Bewertungen des IQWiG zitiert. Allerdings haben Sie auf Bewertungen zurückgegriffen, die schon länger zurückliegen. Sie haben nicht auf Bewertungen zurückgegriffen, die kürzer zurückliegen. Denn wir haben uns mit der Inzidenzdichtrate und der Eignung der Inzidenzdichtrate als ein Instrument, um unterschiedliche Beobachtungsdauern zu adressieren, natürlich auch beschäftigt. Man muss sich methodisch damit auseinandersetzen, auch mit Simulationsstudien. Sie finden in der Bewertung A15-04, die Sie nicht zitiert haben, die aber aktueller ist, eine Begründung dafür, in welchen Fällen die Inzidenzdichtrate überhaupt verwendet werden kann. Denn Sie müssen bestimmte Annahmen treffen, damit die Inzidenzdichtrate überhaupt einen validen Schätzer liefert. Das ist nur der Fall, wenn die Beobachtungsdauer maximal 50 Prozent auseinanderliegt – das ist hier nicht der Fall, sie liegt deutlich mehr als 50 Prozent auseinander – und wenn die Ereignisse unterhalb von 1 Prozent liegen. Nur in sehr wenigen Fällen ist die Inzidenzdichtrate überhaupt ein geeignetes Maß, im Gegensatz zu den Kaplan-Meier-Auswertungen zu der Hazard Ratio. – Das vielleicht dazu.

Im konkreten Fall sehen wir die Inzidenzdichtrate, die Sie jetzt vorgelegt haben, nicht als validen Schätzer. Dazu kommt noch, dass Sie sich in der Situation befinden, wo die Studie aufgrund der Gesamtkonstellation mit nicht zugelassenen Arzneimitteln sowieso eine gewisse Unsicherheit hat. Das ist noch einmal ein Gesamtthema. Aber die Inzidenzdichtrate wäre selbst in einer Situation mit ähnlicher Beobachtungsdauer und Ereignissen unter 1 Prozent ein hochverzerrter Schätzer und in dieser konkreten Situation gar nicht mehr zu verwenden. – Das vielleicht nur als Anmerkung zur Inzidenzdichtrate, vielleicht auch im Blick auf andere Projekte.

Nachfragen zu den Ergebnissen habe ich folgende. Sie haben zu dem MPN-SAF noch einige Ergebnisse nachgeliefert. Sie haben auch einige Unterlagen nachgeliefert. Aus unserer Sicht geht nach wie vor nicht daraus hervor, dass Sie eine umfangreiche Validierung dieses Instruments vorgelegt haben. Sie haben beispielsweise die Übersetzung aus dem Jahre 2011 vorgelegt – die Übersetzungen tragen das Datum vom April 2011 –, während das Evidenzdossier vom Januar 2012 ist. In diesem Evidenzdossier wird erwähnt, dass die Übersetzungen noch gar nicht vorliegen. Das wundert einen dann auch nicht, weil die Übersetzungen, die Sie jetzt vorgelegt haben, gar nicht genau die Fragen enthalten wie der Fragebogen, den Sie in der Studie verwendet haben. Da fehlen Fragen, und da sind auch andere Fragen drin. Da ist irgendwie etwas durcheinandergesungen.

Ebenfalls ist uns unklar – weil das Evidenzdossier dazu auch keine validen Aussagen enthält –, warum Sie ein Responsekriterium von 50 Prozent verwenden, also welche konkrete, publizierte Analyse zur Feststellung der MID Sie verwendet haben. – Das wäre eine ganz konkrete Frage dazu.

Dann noch eine Anmerkung. Die Daten, die Sie zum Zeitpunkt 32 für den MPN-SAF-Gesamtscore in Ihrer Stellungnahme vorgelegt haben, unterscheiden sich von den Daten, die Sie im

Dossier haben. Uns ist unklar, warum das so ist. Sie legen jetzt eine Tabelle vor, die Tabelle 5, und in dieser Tabelle sind die Daten für die Woche 32 anders, als Sie das im Dossier hatten. Die anderen Daten hatten Sie im Dossier ja nicht vorgelegt. Es unterscheiden sich sowohl die Zahlen der Patienten, die in der Auswertung sind, als auch die Zahlen der Patienten, die als Responder gezählt werden. – Vielleicht zunächst bis hierher. Zum EORTC müssten wir vielleicht danach noch diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. Wer möchte? – Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Das waren eine ganze Reihe von Fragen. Vielleicht erst einmal zum Thema thromboembolische Ereignisse und zur Incidence Density Ratio. Frau Weiß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Sie hatten eingangs den Punkt kommentiert, dass die Signifikanz erst auftreten konnte, weil hinreichend viele Ereignisse aufgetreten sind. Das ist so etwas irreführend formuliert. Der entscheidende Punkt ist natürlich der, dass die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt 48 Wochen deutlich länger gewesen ist und dadurch der Unterschied deutlicher werden konnte. Zu dem Kommentar, was die Eignung Incidence Density Ratio im Vergleich zu Survival-Analysen/Hazard Ratio angeht: Die könnten wir, wenn das gewünscht wird, selbstverständlich gerne nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht den Rest? Es waren noch ein paar kleine, aber feine Nachfragen. – Herr Hilf.

Herr Dr. Hilf (Novartis): Zu den Übersetzungen. Unterschiede zwischen den übersetzten Fragen und den angewendeten Fragen kann ich ad hoc nicht nachvollziehen. Es ist allerdings so, dass die Übersetzung in 2011 vorgenommen wurde und erst danach die Befragungen gemacht worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur noch der Hinweis: Die Übersetzungen tragen das Datum April 2011. Das Evidenzdossier trägt das Datum Januar 2012. In dem Evidenzdossier steht, die Übersetzungen sind noch nicht fertig. In den Übersetzungen, die Sie vorgelegt haben, entsprechen die Fragen nicht den Fragen, die in der Studie verwendet worden sind. Das kann man mit dem Studienbericht abgleichen. Unabhängig davon, dass bestimmte Vorgehensweisen zur Validierung des Instruments auch aus dem Evidenzdossier nicht hervorgehen, wollte ich nur auf den konkreten Punkt Übersetzung eingehen, weil Sie den spezifisch in der Stellungnahme adressiert haben und das für uns aus den vorgelegten Unterlagen weiterhin unklar bleibt.

Herr Dr. Hilf (Novartis): Das können wir gerne klären. Aber ad hoc kann ich es leider nicht nachvollziehen.

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

Frau Dr. M. Urban: Ich habe eine Frage zu dem Inzidenzdichteverhältnis. Das macht nur dann Sinn, wenn das Risiko für das Ereignis, um das es geht, im Verlauf der Zeit konstant bleibt. Ist das bei dieser Erkrankung bei den Ereignissen so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Wir gehen davon aus, dass das Risiko konstant bleibt. Wir sprechen über eine sehr langwierige Erkrankung. Ganz generell – vielleicht zum Vergleich, um das einzuordnen – beobachtet man bei einer solchen Hochrisikopopulation, wie wir es hier in der Studie sehen, in publizierten Studien etwa 2,8 bis 3,5 Ereignisse pro 100 Patient*innenjahre. Was wir in der Studie im Ruxolitinib-Arm beobachtet haben, liegt deutlich darunter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Urban? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist zwar nicht meine Aufgabe. Es gibt eine Studie dazu, Marchioli, *New England Journal* 2013. Die haben hohen gegen niedrigen Hämatokrit verglichen und eventtfreies Überleben angeschaut. Da ging es vor allem um thromboembolische Ereignisse. Man sieht, dass die Kurve kontinuierlich heruntergeht, da gibt es keine Stufe, zumindest was thromboembolische Ereignisse angeht, bei hohem Hämatokrit und Polycythaemia Vera.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Mayer: Genau das betrifft unsere Frage. Soweit ich das im Kopf habe, sollte das Risiko dieses Ereignisses über die Beobachtungsdauer konstant sein, um die Inzidenzdichte rechnen zu können. Wenn es ohne Stufe ist, wie Sie sagen, wäre das nicht erheblich. Von Bedeutung wäre, wenn es sich im Laufe der Beobachtungsdauer ändert. Entweder nimmt es im Laufe der Studiendauer im Ruxolitinib-Arm ab, weil eine Therapie da ist, bzw. die Erkrankung schreitet fort, im Vergleichsarm im Zweifelsfall mehr. Dann ist das Risiko genau dieses Ereignisses nicht konstant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte mich aus der Statistik heraus. Aber es gibt Daten, mit denen man das rechnen könnte. Es ist eine große Studie, im *New England Journal* gut publiziert, aus Italien, eine prospektive, randomisierte Studie, in der genau diese Ereignisse gerechnet werden. Also kann man es im Zweifelsfall damit vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Kurz zur Erinnerung. Zu dem MPN-SAF waren die Fragen noch nicht vollständig beantwortet. Es fehlten noch die Unterschiede in den Daten zwischen Dossier und Stellungnahme zur Woche 32 und zur Eignung des Kriteriums 50 Prozent als Responderanalyse.

Eine Frage zum EORTC, der als validierter Fragebogen sicherlich eine große Bedeutung hat. Der hat auch in anderen Bewertungen eine große Bedeutung. Sie haben Responderanalysen vorgelegt. Eine generelle Aussage dazu: Die Responderanalysen zeigen eigentlich ganz gut,

wenn man sie so wertet wie die vorherigen stetigen Daten, dass die Methodik, auf stetigen Daten mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz zu arbeiten, wie wir das hier machen mussten, weil Sie vorher keine Responderanalysen vorgelegt hatten, eigentlich eine sehr gute Annäherung ist. Denn es haben sich fast alle Ergebnisse bestätigt, bis auf die zum Schmerz, die in der ursprünglichen Analyse zwar statistisch signifikant, aber nicht oberhalb der Schwelle der klinischen Relevanz lagen. Alle anderen Ergebnisse, die auch unterhalb der Relevanzschwelle lagen, sind jetzt auch in den Responderanalysen nicht statistisch signifikant. Insgesamt, denke ich, ist das ein Zeichen, das es gut bestätigt. Allerdings haben Sie die Responderanalysen folgendermaßen gemacht: Sie haben nicht eine Responderanalyse zum Zeitpunkt 32 Wochen gemacht. Sie haben also nicht geprüft: Gibt es einen Unterschied von 10 Punkten zwischen dem Ausgangswert und dem Messwert nach Woche 32? Was Sie gemacht haben, ist vielmehr: Sie haben alle Messzeitpunkte genommen und die gemittelt und diese Mittelung mit dem Zeitpunkt null verglichen. Das ist nicht das, was in der ursprünglichen Publikation zur Feststellung des Responderkriteriums, das Sie auch zitieren, gemacht worden ist; da ist ein Vergleich zwischen zwei Zeitpunkten vorgenommen worden.

Weil es sehr auffällig ist, dass die Anzahl der Patienten, die jetzt in Ihre Responderanalysen eingehen, deutlich anders ist als die, die Sie in die stetigen Analysen haben eingehen lassen – insbesondere in der Vergleichsgruppe sind jetzt bei den Responderanalysen circa 15 bis 20 Patienten mehr, also circa 20 Prozent mehr Patienten –, wäre die Frage: Wie sind die Ergebnisse, wenn Sie tatsächlich eine Response zum Zeitpunkt 32 im Vergleich zum ursprünglichen Zeitpunkt erheben? Denn das wäre eine relevante Feststellung. So haben Sie eine Mittelung über mehrere Zeitpunkte gemacht. Sie können also eine wesentliche Beeinflussung der Responderergebnisse durch einen unmittelbaren Studieneffekt nach vier Wochen haben, insbesondere in dieser offenen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Holler (Novartis): Momentan können wir einfach nicht ganz konkret validieren, wie die konkreten Hintergründe dort sind oder wo die Themen herkommen. Um so sehr detaillierte Fragen auf Einzelwertebene tatsächlich beantworten zu können, müssen wir uns das, glaube ich, noch einmal in Ruhe anschauen. Oder kannst du ad hoc etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Ich kann mich nur auf die Tabellen beziehen, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, Tabelle 5. Aber das haben Sie sicherlich bereits gesehen. Da werden die einzelnen Zeitpunkte dargestellt. Aber ich gehe davon aus, dass das Ihre Frage nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie sich die Tabelle 5 anschauen, dann sehen Sie, dass Sie etwa jeweils 90 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe in der Auswertung haben – das pendelt zwischen 88 und 90 – und circa 95 bis 100 Patienten in der Vergleichsgruppe, auch zu Woche 32. Wenn Sie sich die ursprünglichen Analysen der stetigen Daten anschauen, dann sehen Sie, dass dort in der Ruxolitinib-Gruppe knapp 90 Patienten – ein oder zwei weniger, aber praktisch kein Unterschied –, aber erheblich weniger in der BAT-Gruppe

sind; da haben Sie ungefähr 80 bis 85 Patienten. Das heißt, nur in der Vergleichsgruppe haben Sie 20 Prozent mehr Patienten in der Auswertung, was bei Responderanalysen eine deutliche Verdünnung für die Vergleichsgruppe macht. Das lässt sich durch die Art der Analyse erklären. Es gibt gar keinen Widerspruch in den Daten. Nur ist die Art der Analyse im Grunde genommen keine, die für die ursprünglichen stetigen Daten eine Responderanalyse macht, sondern Sie machen eine Art Responderanalyse als Mittelwert über mehrere Messzeitpunkte, was in der Ursprungspublikation so nicht angegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Ich glaube, wir befinden uns hier auf einem Detaillierungslevel, was sich für uns hier in der Anhörung sehr schwierig nachvollziehen lässt. Wir sind selbstverständlich gerne bereit, uns das noch einmal im Detail anzuschauen und das nachzuliefern. Wie gesagt, in der Situation der aktuellen Anhörung ist das für uns schwierig. Wir können die Frage gerne aufnehmen und die entsprechenden Daten nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe eine Frage an Herrn Professor Wörmann. Sie hatten in der Stellungnahme der DGHO zum Ausdruck gebracht, dass aus Ihrer Sicht die Quantifizierung des Zusatznutzens schwierig sei. Sie hatten ausgeführt, dass das Gesamtüberleben aufgrund des sehr hohen Crossover-Anteils oder auch langfristig nur wenig aussagekräftig sei. Sie hatten die thromboembolischen Komplikationen aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse als nicht quantifizierbar angesehen; darüber haben wir gerade schon gesprochen. Auf der anderen Seite hatten Sie einen Zusatznutzen aufgrund von Vorteilen bei hämatologischen Parametern, bezogen auf die Milzgröße, und bei der Verminderung der Zahl von Aderlässen und aufgrund von Vorteilen der Lebensqualität gesehen. Dann hatten Sie sich dezidiert ausgelassen – ohne dass mit dem Wort „ausgelassen“ eine Wertung verbunden ist – zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie hatten gesagt, dass Interferon-alpha vor allem bei jüngeren Patienten häufig angewandt würde. – Das sind aus meiner Sicht neben den methodisch-statistischen Fragen wichtige Fragestellungen, die wir heute vielleicht ansprechen sollten. Vielleicht könnten Sie ein paar Takte zu ihrer Stellungnahme sagen, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Das Wort „ausgelassen“ ist nicht völlig falsch. Wir haben an dieser Stellungnahme verschiedene Persönlichkeiten beteiligt, die uns zum Teil fünfseitige Vorschläge zu einzelnen Punkten schicken. Wir dampfen das dann auf drei Sätze ein.

Zur Einordnung. Das ist eine seltene Erkrankung, auch wenn sie keinen Orphan-Drug-Status hat. Deswegen haben wir eine Studie mit nur 200 Patienten. Die Erkrankung ist in der Primärsituation häufiger. Das kann man schön an den publizierten Daten sehen. Die Studie über die Aderlasshäufigkeit und die thromboembolischen Ereignisse, die ich eben zitiert habe, hat allein in Italien knapp 400 Patienten rekrutiert. Aber hier, bei der fortgeschrittenen Erkrankung, kommt man gerade auf 200 Patienten in einer multinationalen Studie. Die Studie aus Italien, die ich zitiert habe, hat sich getraut, zu testen, ob ein höherer Hämatokrit, also mehr dickflüssiges Blut, gegenüber dünnerem durch höhere Aderlasshäufigkeit einen Unterschied macht. Eine Studie dieser Art ist im *New England Journal* publiziert. In Deutschland wäre sie nicht

durch die Ethikkommission gekommen. Wir waren damals schon der Meinung, dass dickflüssiges Blut mehr thromboembolische Komplikationen macht. Das ist relativ intuitiv. In Italien konnte man das durchführen. Die Daten sind toll. Es ist gut, dass wir jetzt die Studie haben, auch als Vergleich. Aber sie wäre in Deutschland nicht durchgeführt worden. Das heißt, wir reden hier über eine Situation, wo der Standard die Aderlasstherapie ist. Diese Leute gehen wirklich alle zwei Wochen zum Aderlass. Mit solchen Patienten kann man einen halben Tag die Charité füllen. Alle zwei Wochen sind diese Patienten für einen halben Tag zum Aderlass da. Das ist kein besonders gutes Leben, aber es funktioniert. Darum ist die mittlere Lebenserwartung heute knapp 20 Jahre. Das heißt, wir reden hier über eine Krankheitssituation, wo das mit der Aderlasstherapie nicht mehr funktioniert. Deswegen gibt es relativ wenige Patienten.

Dann gibt es in Deutschland das Problem, dass es Misstrauen gegenüber Hydroxyharnstoff, Hydroxyurea, gibt; denn es gibt ein paar Beobachtungen über akute Leukämien unter Hydroxyurea-Therapie. Die große wissenschaftliche Diskussion ist: Macht die Krankheit an sich, die eine Stammzellerkrankung ist, Leukämie, oder macht Hydroxyurea das? Das ist nicht randomisiert getestet, weil man die Leute im fortgeschrittenen Stadium nicht unbehandelt lässt. Trotzdem ist das der Grund, warum man gerade in Deutschland und in den skandinavischen Ländern noch viel ausgeprägter Hydroxyurea bei jungen Patienten ungern einsetzt. Deswegen wird bei einer Reihe von diesen Patienten Interferon eingesetzt. Das geht, auch wenn die Krankenkassen das nicht als Standard akzeptieren; das ist auch nicht vorgesehen. Es wird bezahlt, aber immer bei Einzelbeobachtung. Deswegen haben wir einen Teil von Patienten in Deutschland in dieser Situation, dass sie als Studienpatienten Interferon bekommen hätten. Das haben wir so gesagt. Ich weiß, dass das mit der juristischen Situation problematisch ist. Sie können in der Zulassung so als Vergleichstherapie arbeiten. Trotzdem haben wir das so ausgeführt, weil das die Situation ist.

Der Punkt, der für uns schwierig ist, ist jetzt: Die Endpunkte für uns wären Morbidität und Mortalität. Die Hämatologie ist wichtig, um zu sehen, was funktioniert. Wir können sehen, es ist ein hochwirksames Präparat. Aber thromboembolische Ereignisse sind das, was die Leute krank macht. Herzinfarkte, Schlaganfälle sind kritisch, aber auch Komplikationen im gastrointestinalen Bereich. Eigentlich müsste eine Studie das als Hauptendpunkt haben. Aber wir müssten zehn Jahre warten, bis wir ein Ergebnis haben, das signifikant wäre.

Deswegen finde ich die Diskussion, wie wir sie eben mit Herrn Kaiser gehabt haben, hoch relevant: zu schauen, ob man aus den Daten etwas herausbekommen kann. Aber die Unsicherheit ist der Tatsache geschuldet, dass wir mit relativ wenig Patienten relativ frühzeitig eine Analyse haben, auch exzellent publiziert, die zur Zulassung geführt hat, aber für die Morbidität, die die Patienten vor allem krank macht, relativ wenig Daten hatten, unabhängig vom Overall Survival. Es wird schwierig mit dem Crossover. Aber thromboembolische Ereignisse wären ein Grund, zu sagen: Die Therapie wirkt nicht. Insofern kann man das schon als Endpunkt werten.

Der nächste Punkt wäre dann: Was macht die Patienten noch krank? Da sind die Kollegen, die sich bei uns intensiv damit beschäftigen, natürlich schon sehr beeindruckt, dass die Leute nicht mehr zu den Aderlassen kommen müssen. 20 Prozent Aderlasshäufigkeit unter Ruxolitinib gegenüber 60 Prozent im Kontrollarm, das ist ein Faktor von 3. Das ist Lebensqualität für die Patienten. Im Urlaub und auch sonst müssen sie sich nicht mehr daran orientieren, dass sie zum Aderlass müssen, weil sie wissen, dass das thromboembolische Risiko so hoch ist.

Die hämatologischen Parameter – etwa Milzgröße – sind alle relevant. Ich glaube nicht, dass sie ganz so kritisch belastend sind wie bei der primären Myelofibrose. Deswegen haben wir uns auf diese Punkte konzentriert.

Meine Schlussfolgerung wäre: Es gibt Hinweise für Morbiditätsrelevanz, aber noch nicht für die größten kritischen Punkte; das wären thromboembolische Ereignisse. Overall Survival muss man, glaube ich, nicht abwarten, weil das früher als Ergebnis kommt. Aber insgesamt ist eine relativ hohe Datenunsicherheit da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Herr Professor Wörmann, so wie ich Sie verstanden habe, wäre der Anteil an nicht zulassungskonform behandelten Patienten in Deutschland eigentlich größer. Die Frage zielt darauf ab, inwieweit der Anteil in der Studie die Realität in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland abbildet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, da kommen wir ziemlich nahe. Im IQWiG-Report ist das Viertel, das nicht zulassungsrelevant behandelt worden ist, herausgerechnet worden. Bei uns in Deutschland würden wir die einrechnen, wegen der Realität des Vergleiches, weil die Patienten für uns nach der Realität behandelt worden wären. Wenn man die Gesamtdaten nimmt, ist es etwa so, wie es bei uns wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Weil wir gerade bei dem Thema der nicht zulassungskonformen Behandlung sind, würde ich gerne folgende Anmerkung machen, weil die Herren vom vfa immer gerne Dinge zu den Mitgliedsunternehmen mitnehmen. Wir haben die konkrete Situation, dass – leider – die Zuordnung in der Vergleichstherapie nicht vor Randomisierung vorgenommen worden ist, was hier eine wesentliche Unsicherheit bedingt. Es gibt da inzwischen viele Beispiele auch in den Bewertungsverfahren und auch in den Beratungsverfahren des G-BA. In solchen Situationen ist es sinnvoll, die konkrete Zuordnung vor der Randomisierung vorzulegen. Dann gibt es die entsprechende Gruppeneinteilung. Nur die Vergleichsgruppe bekommt die entsprechend zugeordnete BA-Therapie. Aber dann kann man wirklich stratifizierte Auswertungen machen. Das ist hier so nicht möglich gewesen. Das ist einfach ein Hinweis für zukünftige ähnliche Situationen. Dann kann man auch ein bisschen anders mit der Zulassungsproblematik in den Auswertungen umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frage? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage an die Firma. Wie viele Patienten von diesen 25 Prozent nicht zulassungskonform behandelten Patienten sind mit Interferon behandelt worden? Das ist das Hauptmedikament, das in Deutschland als Alternative infrage käme. Ist das ein Großteil, oder sind das die kompletten 25 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Es sind ungefähr 11 Prozent im BAT-Arm. Es sind noch andere Substanzen dabei. Aber es sind ungefähr 11 Prozent.

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

Herr Dr. Fiß: 11 Prozent wovon? 11 Prozent von der Gesamtmenge oder 11 Prozent von den 25 Prozent?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Vom Gesamten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage an Herrn Professor Wörmann bezüglich der Milzgrößenreduktion. Sie sagten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dies sei nicht ganz so relevant wie bei der Myelofibrose. Würden Sie eine Reduktion um mehr als 35 Prozent in diesem Krankheitsfall trotzdem als relevant ansehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich glaube, dass das ein relevanter Parameter ist, unter zwei Gesichtspunkten. Die, die eine sehr große Milz haben, sind dadurch erheblich belastet. Ich habe jetzt als Beispiel genannt, bei der primären Myelofibrose ist das relativ belastender für die Patienten. Das kann der halbe Bauch sein. Trotzdem, wenn wir schauen, ob das auch ein wirksames Präparat ist – wir müssen nach Parametern suchen –, dann macht eine Milzgrößenreduktion um 35 Prozent gegenüber 2 Prozent im Kontrollarm schon einen dramatischen Unterschied, der die Wirksamkeit belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Eine Frage an Novartis. Die Aussagekraft Ihrer Daten ist durch das Crossover sehr beeinträchtigt, wo fast die gesamte Kontrollgruppe nach 32 Wochen in die Verumgruppe überwechselte. Warum haben Sie das zu einem relativ frühen Zeitpunkt zugelassen? Wäre es nicht möglich gewesen, das für einen späteren Zeitpunkt vorzusehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Das wurde, glaube ich, schon ein bisschen von Herrn Professor Wörmann kommentiert. Natürlich wären spätere Endpunkte immer schöner und bedeutungsvoller. Hier hatte man ein bisschen einen Spagat versucht zwischen einer möglichst frühen Auswertung und trotzdem bedeutsamen Ergebnissen. Daher ging man davon aus, dass die 32 Wochen in dieser Hochrisikopopulation ein klinisch relevanter Zeitraum sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Urban, bitte.

Frau Dr. M. Urban: Ich habe noch eine Frage zur Dyspnoe. Sie hatten es eingangs kurz erwähnt, glaube ich. Ich wollte fragen, ob Sie kurz darlegen können, wie es zu den gegenläufigen Ergebnissen einmal bei den unerwünschten Ereignissen und einmal bei der Morbidität kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Bei der Dyspnoe ist es tatsächlich so, wie von Herrn Holler angemerkt, dass sich das Verhältnis über die Zeit gehalten hat. Nur bei den Muskelspasmen – das war vom IQWiG auch angemerkt – hat sich das Verhältnis mit der längeren Beobachtung umgekehrt. Das liegt einfach an der längeren Beobachtungszeit. Die Studie war so ausgelegt, dass nach 32 Wochen der Crossover möglich war und nach 48 Wochen die erste Analyse stattgefunden hat. Dann wurde nach 80 Wochen noch einmal ausgewertet. De facto konnten nur noch die Ruxolitinib-Arm-Patienten beobachtet werden. Wenn man das mit den ursprünglich 32 Wochen BAT vergleicht, also auf die Dauer der Behandlung adjustiert, dann sieht man, dass sich bei den Muskelspasmen das Verhältnis umkehrt, während sich das bei der Dyspnoe im Moment bestätigt. Vielleicht ergänzend zur Dyspnoe: Es wurde im Abschlussbericht, der Ihnen auch vorliegt, natürlich ausgewertet. Man hat bei all diesen Patienten entweder in der Anamnese oder während der Studie Komorbiditäten gefunden, die das mit erklären könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Zu diesen Ausführungen habe ich jetzt zwei Nachfragen. Zunächst zum Letzten. Dafür machen Sie ja eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das heißt, Komorbiditäten sollten sich über die Gruppen verteilen. Das ist eigentlich kein Argument für einen Gruppenunterschied.

Ich bin jetzt gerade aufmerksam geworden, als Sie gesagt haben, dass sich bei den Muskelspasmen der Effekt über die Zeit angleicht oder sogar umdreht, in Verbindung mit der längeren Beobachtungsdauer, die Sie nur in der Interventionsgruppe haben. Sprechen Sie also davon, dass Sie auch in dieser Situation, bei dieser Ereigniszahl und bei dieser deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer, Inzidenzdichterraten berechnet haben oder ein Pendant dazu? Denn das ist für diese Situation kein valider Schätzer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Vielleicht ganz kurz zur Randomisierung. Die Randomisierung beruhte in erster Linie auf dem Kriterium Resistenz und Intoleranz. Das heißt, wir sehen, dass es gewisse Verschiebungen und Ungleichheiten in der Basispopulation gibt. Es ist keine Incidence Density Ratio berechnet worden. Was berechnet wurde, ist tatsächlich nur eine Adjustierung auf die Therapiedauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nichts anderes als die Vorstufe zur Inzidenzdichterrate. Sie machen das in beiden Gruppen. Die Inzidenzdichterrate ist einfach nur, dass Sie das durcheinander dividieren. Insofern machen Sie genau diesen nicht validen Schätzer in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich möchte zum Interferon zurückkommen und frage Herrn Wörmann: Wie gut ist die Evidenzlage zur Wirksamkeit von Interferon?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Evidenzlage ist so, dass es jetzt eine randomisierte Studie zu dieser Frage gibt. Das heißt, es ist nicht so gesichert, als dass man davon ausgehen könnte, dass man das als Standard nimmt. Der Hintergrund ist aber vor allem der, dass die früheren Studien mit normalem Interferon gemacht worden sind, was für Patienten sehr unkomfortabel gewesen ist. Es hatte hohe Nebenwirkungen, die Grippe-symptomatik. Die Patienten spritzen das immer abends, damit sie die Hauptgrippe-symptomatik nachts überschlafen, also Nachtschweiß, Muskelschmerzen, so etwas. Es gibt erst jetzt pegyliertes Interferon in der Art verfügbar, dass die Studie damit laufen kann. Also: Es läuft jetzt eine randomisierte Studie. Eine ist leider abgebrochen worden, weil zu wenig Patienten für Interferon rekrutiert wurden. Die zweite mit pegyliertem Interferon läuft noch. Also: Die Frage ist offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann bezüglich der Hämatokritzahl. Die Daten, die Sie erwähnt haben, dass es eine deutliche Verbesserung in der Rate thromboembolischer Ereignisse ab einer bestimmten Hämatokritgröße gibt – Sie haben die Studie in Italien erwähnt –: Ist das so auf Deutschland übertragbar, und wird das in Deutschland im Grunde genommen auch als Standard genommen, dass man den Hämatokritwert möglichst unter eine bestimmte Zahl absenkt?

Eine zweite Frage an Novartis. Die Studie läuft als Beobachtung weiter. Wann sind neuere Daten zu erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Die erste Frage ist: Ja. Wir definieren als Standard Hämatokrit unter 45 Prozent, weil es deutlich weniger thromboembolische Ereignisse gibt, auch wenn das für Patienten unkomfortabler ist, weil sich dadurch die Aderlassequenz erhöht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweite Frage an Novartis, Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Es gab, wie gesagt, die 80-Wochen-Analyse. Sie wurde jetzt erstmals auf einem Kongress publiziert. Das war eine geplante Analyse. Sie wird sicherlich noch als Vollpublikation kommen. Dann wurde die Studie mit dem letzten Amendment auf fünf Jahre nach Beobachtung verlängert. Das heißt, man hofft, zu diesem Zeitpunkt mit Blick auf die thromboembolischen Ereignisse sicherere Daten zu bekommen. Aber das dauert naturgemäß.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Wörmann bezüglich der Interferon-Therapie. Habe ich Sie eben richtig verstanden, man bietet den Patienten Interferon an, die die Sorge oder Angst haben, dass unter der Hydroxyurea-Therapie eine AML entsteht? Wer genau ist der Patient, der für Interferon infrage kommt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Rate von sekundären Leukämien steigt nach 10 bis 15 Jahren der Therapie an. Das heißt, wir nehmen die jüngeren Patienten, bei denen wir davon ausgehen, dass sie so eine Leukämie erleben würden. Konkret: Bei einem 60-

Jährigen würden wir Hydroxyurea nehmen, kein Interferon anbieten; das kommt eher bei jüngeren Patienten infrage. Dazu kommt noch, dass die Rate von interferonspezifischen Nebenwirkungen bei älteren Patienten dramatisch ansteigt. Das heißt, Interferon ist deswegen für ältere Patienten kaum geeignet. Wir wissen aus anderen Indikationen, dass die Abbrechrate unter Interferon bei älteren Patienten fast die Hälfte beträgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Es steht mir natürlich nicht an, Herrn Wörmann zu ergänzen. Ich möchte es aber trotzdem bezüglich der Interferon-Behandlung machen. Es ist in der Praxis so, dass vor allem alle jüngeren Patientinnen mit Interferon behandelt werden, wenn Kinderwunsch besteht und logischerweise während der Schwangerschaft. Das ist eine nicht unbedeutende Gruppe. Die Erkrankung war ursprünglich im Bereich zwischen 50 und 60 Jahren angesiedelt. Man findet sie heute deutlich häufiger schon bei 20- bis 30-Jährigen. Das heißt nicht unbedingt, dass sich die Krankheit dahin verändert hat, sondern ich glaube, die Diagnosekriterien sind besser geworden, und die Ärzte schauen heute genauer hin. Aber in diesen Fällen, bei jungen Patienten und vor allen Dingen bei der Frage einer zu erwartenden Schwangerschaft, wird nicht mit HU behandelt, weil der nicht von der Hand zu weisende Verdacht einer Erbgutschädigung vorliegt.
– Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Auch ich möchte zum Interferon nachfragen. Das Indikationsanwendungsgebiet ist hier Resistenz bzw. Unverträglichkeit gegen Hydroxyurea, wo das neue Präparat indiziert ist. Ist in diesen Fällen Interferon außer bei den Älteren in der Therapierealität das angewendete Präparat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das klarstellen. Der erste Punkt ist, was Sie gerade sagten: Wir setzen Interferon dann ein, wenn Patienten mit Aderlässen nicht mehr kontrollierbar sind. Wir gehen nicht unterhalb eines Hämatokritwerts von 45. Dann wird diskutiert, ob Hydroxyurea geeignet ist oder nicht – das wäre der Standard – oder Interferon, wie Sie eben sagten.

Eine kurze Ergänzung zu dem, was Sie eben sagten. Dass die Diagnose häufiger gestellt wird, hängt wesentlich auch mit dem Verhalten jüngerer Leute zusammen, die heute schon mit 25 zum Check gehen. Dann wird schon einmal ein Blutbild gemacht. Das war früher nicht üblich. Deswegen haben wir auch die Frequenz nach vorne gelegt.

Die Diskussion in der Studie war Best Available Therapy, potenzielle Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyurea, und dann kann Interferon eingesetzt werden. Wir setzen es auch in der Zweitlinientherapie ein. So ist auch unser Therapiealgorithmus. Wir setzen das allerdings gleich mit anderen Möglichkeiten. Wir haben für diese Zweitlinientherapie keine randomisierten Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer.

Herr Mayer: Herr Wörmann, ich wollte nachfragen. Mein Fazit ist: Interferon ist kein Standard, und die Evidenz dazu, die das stützen würde, ist aktuell sehr dünn. Das sind

Ihre klinischen Erfahrungen, die ich sicher schätze und die sicher auch nicht falsch sind. Gibt es – für uns nachvollziehbar, evidenzbasiert – zu Interferon Studien, die das auch bei Jüngeren belegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau der Punkt, den ich vorhin ansprach. Es ist nicht dafür zugelassen. Es gibt eine Studie, die so offensichtlich ist, dass auch wir der Meinung sind, dass es noch eine offene Datenlage gibt, dass man das machen darf. Wenn Sie aber skandinavische Publikationen anschauen, dann lesen Sie, dass es dort in erster Linie genannt wird. Das heißt, die Bewertung der Evidenz ist unter Experten unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel wird jetzt die Bewertung von Herrn Mayer durch ihre Bewertung zu ersetzen versuchen. Bitte schön.

Frau Bickel: Das würde mir gar nicht zustehen. – Ich habe trotzdem eine Frage an Sie. Es ist wirklich die Therapiesituation, resistent und intolerant gegenüber Hydroxyurea. Wenn wir in der Erstlinie wären, würde ich das nachvollziehen können: Interferon ist nicht Standard. Aber was ist in der zweiten Linie? Da habe ich Sie eben so verstanden, dass Sie Interferon doch als Standard ansehen. Oder dann auch nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben für die Zweitlinientherapie eine Reihe von gleichwertigen Therapieoptionen. Eine von denen ist Interferon. So haben wir es auch in unserer aktuellen Leitlinie aufgeführt.

(Frau Bickel: Dankel!)

Für uns steht „oder“, weil wir nicht aufgrund von Evidenz sagen können, das eine ist dem anderen überlegen. Wir müssen kritisch sagen, das ist heute die Realität. Wenn Sie einer 40-jährigen Frau – Sie haben das Beispiel genannt – von Hydroxyurea erzählen, Chemotherapie, Kinderwunsch oder nicht, und sagen: Überlegen Sie sich, ob Sie das machen wollen. Diese Frau wird googlen. Es ist ganz wesentlich eine Patientenentscheidung. Ein natürliches Präparat ist für viele Patienten attraktiver. Das ist alles nicht Evidenz. Aber so müssen wir die Patienten behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen oder Anmerkungen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich insistiere jetzt doch noch ein bisschen. Mich erstaunt schon, dass in dieser Studie viele Patienten mit Hydroxyurea behandelt worden sind, obwohl Resistenzen und Unverträglichkeiten bestehen. Wie kann das erklärt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Skorupa? Herr Holler? Herr Hilf? – Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die Best Available Therapy konnte in dem Protokoll frei gewählt werden. Ausgeschlossen waren drei Substanzen: Chlorambucil, Busulfan und Radiophosphor. Es war aufgrund des Zulassungsstatus tatsächlich gängige Praxis, wie

auch durch die G-BA-Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestätigt, dass man das HU in niedrigerer Dosierung trotz dieser Resistenz oder Intoleranz weiter verabreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann ich bestätigen, es war ausdrücklich in der ZVT drin.

Fragen, Anmerkungen? – Keine. Gibt es bei den Stellungnehmern noch das Bedürfnis nach weiterführenden Ergänzungen, medac, vfa, Herr Wörmann? – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht, wenn gewünscht, kurz den Verlauf der letzten 50 Minuten zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank, dass wir kurz zusammenfassen dürfen. – Zum einen herzlichen Dank für die Diskussion und insbesondere für viele sehr detaillierte Fragen auch zu statistischen Thematiken. Es ist für uns in der Anhörungssituation bei Hunderten von Seiten Dossier, Evidenzdossier, Tabellen etc. oftmals sehr schwer oder unmöglich, direkt nachzuvollziehen, welcher exakte Wert oder welche Tabelle ganz konkret adressiert ist. Mein Vorschlag wäre, dass man in zukünftigen Verhandlungen gerne etwas detailliertere Fragen vorbereitet, sodass wir die Möglichkeit haben, konkreter Stellung zu nehmen, etwas zur Problemlösung beizutragen.

Das ist als Angebot zu verstehen. Das machen wir im vorliegenden Fall sehr gerne. Ich habe mir ein paar Fragen notiert. Es ging um die IDR, wo die Frage nach dem konstanten Risiko kam, ob das die adäquate Methode ist, einen Schätzer abzuleiten, oder zum MPN-SAF, wo es um die Validierung geht, wie das im Evidenzdossier aufgearbeitet wurde. Wir nehmen diese Fragen gerne mit und werden dazu schriftlich etwas liefern. Wir haben nichts zu verbergen, ganz im Gegenteil. Wir sind an einer klaren und transparenten Aufbereitung sehr interessiert und würden uns zur Not auch rückversichern, ob wir Ihre Fragen richtig verstanden haben, damit wir zur Klarstellung beitragen können. – Das zum Thema Detailfragen, zur Statistik und zum weiteren Vorgehen.

Wir haben gerne die Hinweise zur Studiendurchführung aufgenommen. Ich habe mit der Kollegin nochmals gesprochen. Das sind Themen, Randomisierung und Ähnliches, die wir aufgreifen und die wir in aktuellen Studien umsetzen, sodass wir auch da hoffentlich einen Schritt weiterkommen.

Was mir bei vielen Detailfragen, die auch diskutiert wurden, wichtig ist, ist, dass wir noch einmal den Blick auf das große Ganze richten. Schlussendlich haben wir jetzt mit Ruxolitinib eine zugelassene Therapieoption für exakt diese Patienten, um die es geht, verfügbar, sodass wir, was die Behandlung dieser Patienten angeht, einen Schritt weiter sind und wesentlich geringere Unsicherheiten haben, als wenn wir alle Therapien einsetzen, die vorher Standard of Care waren, Interferone usw. usf. Das ist ein wichtiger Aspekt, den man berücksichtigen muss. Wir haben in der Studie, von der Diskussion zu Einzelpunkten abgesehen, eine ganze Reihe von Symptomscores, von Einzelsymptomen von vielen patientenrelevanten Endpunkten, die einen Zusatznutzen für Ruxolitinib zeigen, sodass bei aller Unsicherheit, die vielleicht bei dem einen oder anderen Endpunkt besteht, die Fülle der positiven Effekte doch, denke ich, für Ruxolitinib sprechen.

Es ist mir wichtig, das hier klargemacht zu haben, bei allen Detaildiskussionen, die ihre Berechtigung haben. Ich glaube, das Gesamtbild ist hier entscheidend. Aus unserer Sicht ist das ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Holler, für diese zusammenfassende Bewertung. Gestatten Sie mir nur eine Anmerkung, damit hier überhaupt nichts falsch im Raum stehen bleibt. Es gibt für den Juristen objektive und subjektive Unmöglichkeit. Objektive Unmöglichkeit ist dann gegeben, wenn aus realen Gründen bestimmte Dinge weder erörtert noch dargestellt noch erklärt werden können. Subjektive Unmöglichkeit ist dann gegeben, übertragen auf die Anhörung, wenn bestimmte Erläuterungen, die rein theoretisch mit Expertise hätten dargestellt werden können, aufgrund des Fehlens dieser Expertise doch nicht erläutert werden können. Mir ist ganz wichtig: Es sind hier Detailfragen gestellt worden, die zum einen Grundlagen der Methodik betreffen. Es ist keinesfalls unüblich, dass das in Anhörungen, die gerade den Sinn haben, solche Fragestellungen zu klären, erörtert wird. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist es keine unangemessene Anforderung, hierauf Antworten zu geben.

Zum anderen haben sich eine ganze Reihe von Fragen auf Tabellen bezogen, die Sie in Ihrem Dossier vorgelegt haben. Diese Tabellen erläutern zu können und erläutern zu sollen, ist aus meiner Sicht ein Tatbestand, der billigerweise im Rahmen einer solchen mündlichen Anhörung vom pharmazeutischen Unternehmer verlangt werden kann. Ich sage das nur der guten Ordnung halber, damit nicht im Protokoll der Eindruck erweckt wird, hier seien Nachkommastellen im Bereich der vierten Zehnerpotenz abgefragt worden, die völlig unvorhersehbar auf Sie eingepresselt wären. Sonst brauchen wir keine mündliche Anhörung zu machen. Es geht in der Regel nicht darum, globalgalaktische Dinge zu diskutieren, sondern gerade die Details zu klären.

Trotzdem nehmen wir natürlich gerne das Angebot an, dass Sie uns die jetzt offen gebliebenen Fragen vielleicht noch beantworten können.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu bewerten und zu wägen haben und dann auf der Basis des Dossiers, der Dossierbewertung und der heutigen mündlichen Anhörung eine Entscheidung zu treffen haben. Bis zum nächsten Mal, sage ich einmal. Danke.

Schluss der Anhörung: 11.01 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz 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: 2015-04-15-D-161

Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet)

Stand: Februar 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ruxolitinib

[zur Behandlung der Polycythaemia vera]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe Tabelle II.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Allogene Stammzelltransplantation (für ausgewählte Patienten)- Splenektomie- Milzbestrahlung- Phlebotomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ruxolitinib L01XE18 Jakavi®	Gepantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind.
Hydroxycarbamid L01XX05 z.B. Litalir®	Behandlung von Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen. (FI Litalir®, Stand: Februar 2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Ruxolitinib:	141
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	141
Systematische Recherche:	141
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	143
Cochrane Reviews	143
Systematische Reviews	143
Leitlinien	143
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	146
Literatur:	147

Indikation für die Recherche bei Ruxolitinib:

Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Polycythaemia vera“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.01.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Arztbibliothek (ÄZQ), AWMF, AKDÄ, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, SIGN, TRIP.

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 43 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 24 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 1 Quelle, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Systematische Reviews

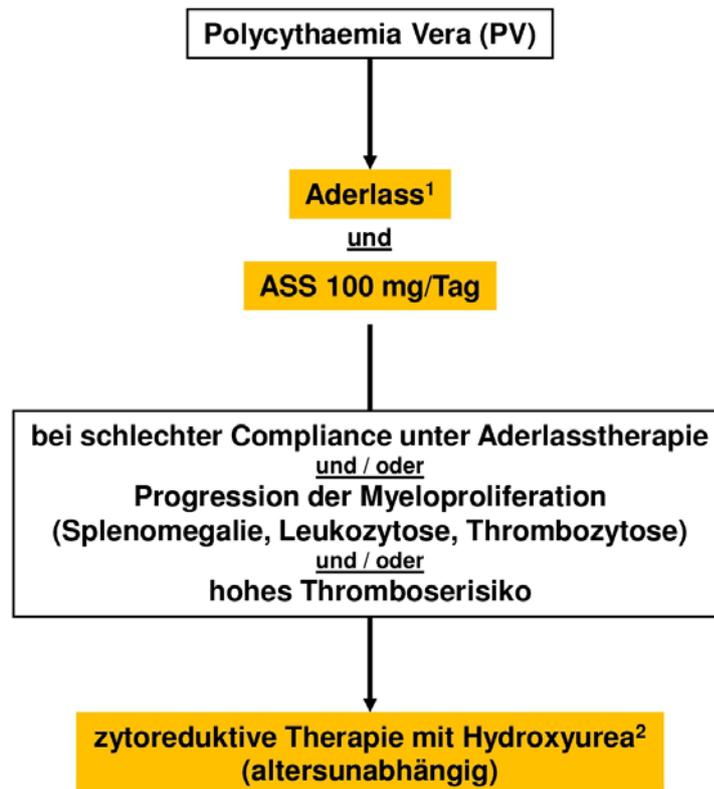
Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Leitlinien

DGHO 2014: Polycythaemia Vera (PV) [1]	Leitlinie der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
	Methodik Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen Methodik Grundlage der Leitlinie: k.A. Suchzeitraum: k.A. Sonstige methodische Hinweise „Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“
	Empfehlungen Haupttherapieziel: <ul style="list-style-type: none">• Reduktion des Risikos thrombembolischer Ereignisse Weitere Ziele: <ul style="list-style-type: none">• Beseitigung oder Linderung von die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen• Verlängerung der Lebenserwartung durch Verhinderung der späten Komplikationen, Myelofibrose und MDS/akute Leukämie insbesondere bei jüngeren Patienten. Eine kurative Therapie der PV ist nur durch eine allogene SZT möglich (s.u.). Ein Algorithmus für die Therapie ist in Abbildung 1 dargestellt [12].

Eine kurative Therapie der PV ist nur durch eine allogene SZT möglich (s.u.). Ein Algorithmus für die Therapie ist in Abbildung 1 dargestellt [12].

Abb.1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen



Legende: palliativ

¹Aderlass zur Hämatokriteinstellung < 45%,

²Alternativen: IFN bei jüngeren Patienten (< 40 J.), Busulfan oder P³² bei älteren Patienten (> 75 J.)

Komplizierter Verlauf

Zytoreduktive Therapieformen

Die Standardtherapie ist Hydroxyurea (Anfangsdosis: 15-20 mg/kg KG/Tag). Eine Steigerung in Anpassung an die Blutwerte (auf maximal 40 mg/kg/Tag) ist möglich. Die evtl. notwendige Fortführung der Aderlasstherapie ist von den individuellen Blutwerten abhängig zu machen.

Interferon-alpha (Anfangsdosis: 3 x 3 Mio. IE/Woche s.c.) ist bei jüngeren Patienten, oder bei Versagen oder Unverträglichkeit der Standardtherapie indiziert. Die Steigerung der Dosis erfolgt nach Blutbild und Verträglichkeit. Alternativ kann pegyliertes Interferon (z.B. PegIntron 50µg/Woche s.c., individuelle Steigerung bis auf 150µg/Woche bzw. Pegasys, durchschnittliche wöchentliche Dosierung 90µg) verabreicht werden. Interferon ist für die Therapie der PV nicht zugelassen. Ggf. ist eine vorherige Zusage der Krankenkasse mit Vorlage einer Begründung der Indikation für den individuellen Fall einzuholen.

Anagrelid 1 bis 2 mg /Tag in allen Altersgruppen, bei durch andere zytoreduktive Medikamente nicht einstellbarer hoher Thrombozytenzahl ggf. in Kombination mit Hydroxyurea oder Interferon-alpha. Anagrelid führt in Kombination mit ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko.

JAK2-Inhibitoren werden derzeit in klinischen Studien auch bei der PV hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht und sind bisher nicht für die Therapie der PV zugelassen.

Milzbestrahlung und Splenektomie

Die Milzbestrahlung in niedrigen, fraktionierten Dosen und die Splenektomie (hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Splenektomie!) sind Einzelfällen mit Splenomegalie-bedingten Problemen im späten Krankheitsstadium vorbehalten. Sie sind nur unter strenger Indikationsstellung und in enger Kooperation mit dem Strahlentherapeuten bzw. Chirurgen durchzuführen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 28.01.2015**

#	Suchfrage
1	polycythaemia vera:ti,ab,kw
2	#1 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 29.01.2015

#	Suchfrage
1	polycythaemia vera[MeSH Terms]
2	(polycythaemia vera[Title/Abstract]) OR polycythemia vera[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) 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]))))
6	#4 OR #5
7	(#6) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/01/29"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.01.2015

#	Suchfrage
1	polycythaemia vera[MeSH Terms]
2	(polycythaemia vera[Title/Abstract]) OR polycythemia vera[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	#3 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
5	#4 AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/01/29"[PDAT])

Literatur:

1. **Lengfelder E, Petrides P E., Griebhammer M.** Polycythaemia Vera (PV), Stand: Juni 2014. Berlin (Ger): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e V (DGHO) 2014; <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv> , Zugriff am 27.01.2015.