

## **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.

- 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.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ruxolitinib L01XE18 Jakavi®	Geplantes 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

<b>Indikation für die Recherche bei Ruxolitinib:</b> .....	4
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	4
<b>Systematische Recherche:</b> .....	4
<b>IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</b> .....	6
<b>Cochrane Reviews</b> .....	6
<b>Systematische Reviews</b> .....	6
<b>Leitlinien</b> .....	6
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</b> .....	9
<b>Literatur:</b> .....	9

### **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 zugelassenen 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 Gesellschaften
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

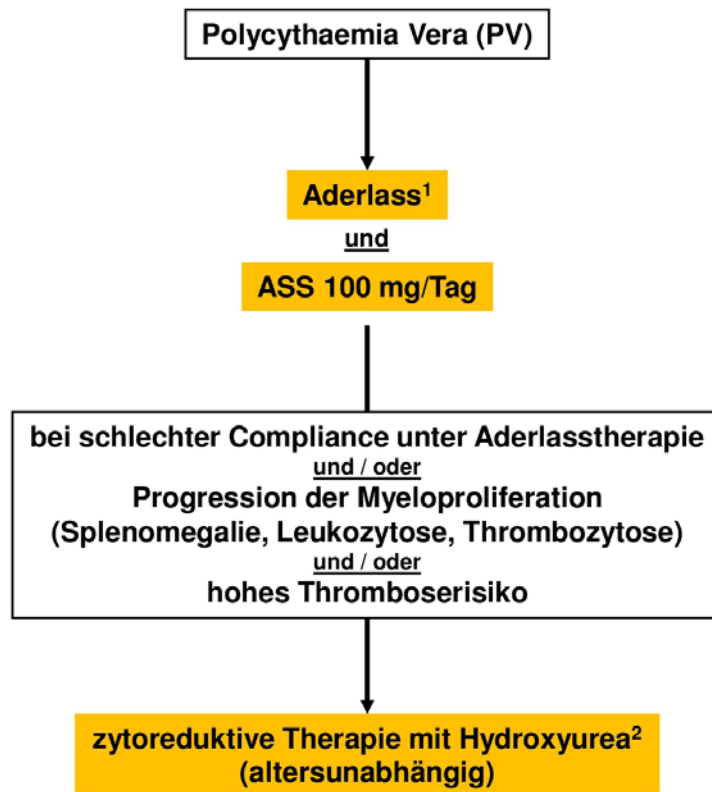
Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

## Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

## Leitlinien

<b>DGHO 2014:</b> Polycythaemia Vera (PV) [1]	Leitlinie der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
	<b>Methodik</b> 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.“
	<b>Empfehlungen</b> <b>Haupttherapieziel:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reduktion des Risikos thrombembolischer Ereignisse</li></ul> <b>Weitere Ziele:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beseitigung oder Linderung von die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen</li><li>• Verlängerung der Lebenserwartung durch Verhinderung der späten Komplikationen, Myelofibrose und MDS/akute Leukämie insbesondere bei jüngeren Patienten.</li></ul> 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

<sup>1</sup>Aderlass zur Hämatokriteinstellung < 45%,

<sup>2</sup>Alternativen: IFN bei jüngeren Patienten (< 40 J.), Busulfan oder P<sup>32</sup> 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

	<p>PV hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht und sind bisher nicht für die Therapie der PV zugelassen.</p> <p><b>Milzbestrahlung und Splenektomie</b> 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.</p>
--	---



## 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.