

IQWiG-Berichte – Nr. 323

Ruxolitinib
(Addendum zum Auftrag A15-13)

Addendum

Auftrag: A15-35
Version: 1.0
Stand: 10.09.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ruxolitinib (Addendum zum Auftrag A15-13)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.08.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-35

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Ruxolitinib, Polycythaemia vera, Nutzenbewertung

Keywords: Ruxolitinib, Polycythemia vera, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten.....	2
2.1 Responderanalysen zum EORTC.....	2
2.2 Ergänzend dargestellter Endpunkt: Fehlende Indikation für eine Phlebotomie und Reduktion der Milzgröße	7
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	9
Anhang A – Darstellung der Ergebnisse zu zulassungskonform und nicht zulassungskonform behandelten Patienten.....	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen zu Woche 32, LOCF) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	3
Tabelle 2: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen über alle Zeitpunkte bis Woche 32) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	4
Tabelle 3: Ergebnisse zum EORTC (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) auf Basis von Responderanalysen sowie von stetigen Werten.....	5
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie	6
Tabelle 5: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. BAT	8
Tabelle 6: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen zu Woche 32; LOCF) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	10
Tabelle 7: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen über alle Zeitpunkte bis Woche 32) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	13
Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. BAT	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAT	best available therapy (beste verfügbare Therapie)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	last observation carried forward
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.08.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-13 (Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In seinem Dossier [1] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ergebnisse aus der Studie RESPONSE zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Symptom- und Funktionsskalen des von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelten Fragebogens vorgelegt. Diese Auswertungen wurden in der Nutzenbewertung von Ruxolitinib [2] dargestellt. Da der pU nur stetige Daten und keine Responderanalysen vorgelegt hatte, musste für die Relevanzbewertung der Ergebnisse ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) herangezogen werden.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU Responderanalysen zu den Skalen des EORTC nachgereicht [3]. Nach der mündlichen Anhörung zu Ruxolitinib hat der pU nochmals geänderte Responderanalysen zum EORTC eingereicht [4]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Responderanalysen zum EORTC beauftragt. Darüber hinaus hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung des primären Endpunkts der Studie RESPONSE (Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße, sowie dessen Einzelkomponenten) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten

2.1 Responderanalysen zum EORTC

Beurteilung der Validität der vom pU vorgelegten Responderanalysen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib hat der pU Daten aus der Studie RESPONSE zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC vorgelegt. Dabei handelt es sich um Responderanalysen die auf einem validierten Responsekriterium (Veränderung um 10 Punkte) beruhen [5].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hatte der pU zunächst Analysen vorgelegt, in der alle diejenigen Patienten als Responder gewertet wurden, die im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben. Bei dieser Analyse war auffällig, dass nur im Vergleichsarm (best available therapy [BAT]), nicht jedoch im Ruxolitinib-Arm, deutlich mehr Patienten in die Auswertung eingingen als bei der Analyse auf Basis stetiger Daten. Zudem können diese Analysen stark von einem frühen Studieneffekt beeinflusst sein und in einem solchen Fall Patienten auch dann als Responder gewertet werden, wenn sich die Symptomatik unter der Therapie nicht nachhaltig verbessert.

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU daher korrigierte Responderanalysen vorgelegt, in denen diejenigen Patienten als Responder gewertet wurden, die am Beobachtungsende (Woche 32) bzw. zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung (Auswertung mittels LOCF) eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Beobachtungsbeginn hatten. Bei dieser Analyse hat der pU jedoch auch Patienten, für die kein Ausgangswert oder kein Folgewert ermittelt wurde, in die Analysen einbezogen und offenbar als Non-Responder gewertet. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im vorliegenden Fall nachvollziehbar. Da mehr Patienten im Ruxolitinib-Arm aufgrund fehlender Werte als Non-Responder eingestuft wurden als im Interventionsarm (je nach Skala zwischen 6 % und 8 %) und statistisch signifikante Effekte bei einzelnen Skalen jeweils nur zugunsten von Ruxolitinib beobachtet wurden, ist nicht davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte allein durch die Ersetzungsstrategie bedingt sind. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen nach Woche 32 mittels LOCF können daher im vorliegenden Fall als ausreichend valide angesehen werden.

Ergebnisse

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der beiden Responderanalysen dargestellt. (Tabelle 1: Responder zum Zeitpunkt 32 Wochen nach Behandlungsbeginn; Tabelle 2: Responderanalyse als Mittelwert über die Gesamtbeobachtung). Tabelle 3 zeigt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der 2 verschiedenen Responderanalysen sowie der in die Nutzenbewertung von Ruxolitinib [2] eingegangenen Analysen der stetigen Daten. Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der beiden Studienarme. Aufgrund der

großen Anzahl nicht zulassungskonform behandelter Patienten ist die Aussagesicherheit insgesamt gering, deshalb können grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden (siehe auch die Nutzenbewertung von Ruxolitinib [2]). Die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten sind im Anhang A in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen zu Woche 32, LOCF) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
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					
EORTC QLQ-C30					
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
a: Responderanalyse: Patienten die nach 32 Wochen eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben unter Anwendung der LOCF- Methode					
BAT: beste verfügbare Therapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 2: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen über alle Zeitpunkte bis Woche 32) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Fatigue	90	39 (43,3)	98	21 (21,4)	2,04 [1,30; 3,18]; 0,001
Übelkeit / Erbrechen	90	10 (11,1)	97	12 (12,4)	0,91 [0,42; 2,00]; > 0,999
Schmerzen	88	39 (44,3)	97	27 (27,8)	1,59 [1,07; 2,38]; 0,020
Dyspnoe	90	29 (32,2)	98	20 (20,4)	1,61 [0,97; 2,65]; 0,068
Schlafstörungen	90	32 (35,6)	98	31 (31,6)	1,11 [0,74; 1,65]; 0,621
Appetitlosigkeit	89	22 (24,7)	98	16 (16,3)	1,52 [0,85; 2,73]; 0,203
Obstipation	90	19 (21,1)	97	16 (16,5)	1,26 [0,69; 2,30]; 0,460
Diarrhö	90	18 (20,0)	97	10 (10,3)	1,99 [0,97; 4,10]; 0,065
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	91	43 (47,3)	98	17 (17,3)	2,78 [1,70; 4,55]; < 0,001
Körperliche Funktion	91	26 (28,6)	99	13 (13,1)	2,19 [1,19; 4,05]; 0,012
Rollenfunktion	89	32 (36,0)	98	23 (23,5)	1,56 [1,00; 2,44]; 0,051
Emotionale Funktion	90	29 (32,2)	97	20 (20,6)	1,57 [0,96; 2,57]; 0,072
Kognitive Funktion	90	28 (31,1)	97	19 (19,6)	1,58 [0,95; 2,62]; 0,092
Soziale Funktion	89	30 (33,7)	96	23 (24,0)	1,41 [0,88; 2,24]; 0,146
a: Berücksichtigung aller Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert.					
b: Responderanalyse: Als Responder gelten Patienten, die im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben.					
BAT: beste verfügbare Therapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 3: Ergebnisse zum EORTC (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) auf Basis von Responderanalysen sowie von stetigen Werten

Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen	Analysearten		
	Stetige Daten: SMD (Hedges' g) zu Woche 32	Responderanalyse zu Woche 32, LOCF ^a	Responderanalyse über alle Zeitpunkte bis Woche 32 ^{b,c}
RESPONSE			
Morbidität			
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			
Fatigue	+	+	+
Übelkeit / Erbrechen	○	○	○
Schmerzen	○	○	+
Dyspnoe	○	+	○
Schlafstörungen	○	○	○
Appetitlosigkeit	○	+	○
Obstipation	○	○	○
Diarrhö	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30			
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	+	+	+
Körperliche Funktion	+	+	+
Rollenfunktion	○	○	○
Emotionale Funktion	○	○	○
Kognitive Funktion	○	○	○
Soziale Funktion	○	○	○
a: Responderanalyse: Patienten die nach 32 Wochen eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben unter Anwendung der LOCF-Methode. b: Responderanalyse: Als Responder gelten Patienten, die im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben. c: Berücksichtigung aller Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert. +: Ergebnis statistisch signifikant zugunsten von Ruxolitinib (bei stetigen Daten: relevanter Effekt ableitbar) ○: Ergebnis nicht statistisch signifikant bzw. kein relevanter Effekt ableitbar EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LOCF: last observation carried forward; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz			

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der verschiedenen Analysen zeigt, dass für diejenigen Skalen, für die auf Basis der Auswertung der stetigen Daten bereits in der ursprünglichen Dossierbewertung ein relevanter Effekt abgeleitet wurde, auch die vom pU vorgelegten Responderanalysen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ruxolitinib zeigen. Für die meisten Symptomskalen sowie für alle Lebensqualitätsskalen, für die in der ursprünglichen Dossierbewertung auf Basis stetiger Daten kein relevanter Effekt ableitbar

war, zeigten auch die vom pU vorgelegten Responderanalysen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für 2 Symptomskalen (Dyspnoe und Appetitlosigkeit) zeigte die Responderanalyse zu Woche 32 mittels LOCF im Gegensatz zur Auswertung auf Basis stetiger Daten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ruxolitinib. Daraus ergibt sich, abweichend von der Dossierbewertung A15-13 [2], jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für diese Symptome.

Für die Symptomskala Schmerz zeigte nur die Responderanalyse über alle Zeitpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis, nicht jedoch die Responderanalyse zu Woche 32 mittels LOCF. Aufgrund der eingeschränkten Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Responderanalysen über alle Zeitpunkte (siehe oben) ergibt sich daraus, wie auch in der ursprünglichen Dossierbewertung A15-13 [2], kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der ursprünglichen Dossierbewertung A15-13 [2] und der Auswertung der Responderanalysen zum EORTC ergeben sich die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellten positiven und negativen Effekte von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Gesundheitszustand)	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Muskelspasmen)
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Fatigue)	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Dyspnoe)
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Dyspnoe)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Appetitlosigkeit)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar (gesundheitsbezogene Lebensqualität: allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar (gesundheitsbezogene Lebensqualität: körperliche Funktion)	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte. Es ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Symptome (Fatigue, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Appetitlosigkeit) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, körperliche Funktion). Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen (Muskelspasmen und Dyspnoe) ebenfalls mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Bei der Interpretation des höheren Schadens bei der Dyspnoe ist zu beachten, dass er durch das gegenläufige Ergebnis zugunsten von Ruxolitinib bei der Erhebung der Dyspnoe mit dem EORTC QLQ-C30 aufgehoben wird. Der verbleibende höhere Schaden bei den Muskelspasmen stellt das Ergebnis der Gesamtbewertung nicht infrage. In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.

2.2 Ergänzend dargestellter Endpunkt: Fehlende Indikation für eine Phlebotomie und Reduktion der Milzgröße

In seinem Dossier [1] hatte der pU Daten zu dem kombinierten Endpunkt fehlende Indikation für eine Phlebotomie und Reduktion der Milzgröße sowie dessen Einzelkomponenten vorgelegt. Die Indikation für eine Phlebotomie war bei einem Hämatokrit $> 45\%$ bei gleichzeitiger Zunahme um mehr als > 3 Prozentpunkte gegenüber dem vorherigen Messwert sowie bei einem Hämatokrit $> 48\%$ gegeben. Der kombinierte Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten ohne Indikation für eine Phlebotomie von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 sowie einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen. In Tabelle 5 werden die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts, seiner Einzelkomponenten sowie die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Phlebotomien ergänzend dargestellt (getrennt für die Zeiträume Woche 1 bis einschließlich Woche 7 sowie Woche 8 bis einschließlich Woche 32, da keine Analysen für den gesamten Beobachtungszeitraum vorlagen). Die Ergebnisse zu den Teilpopulationen der zulassungskonform bzw. nicht zulassungskonform behandelten Patienten der Kontrollgruppe sind in Anhang A in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. BAT

Studie Endpunkt	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
RESPONSE					
<i>ergänzend: Fehlende Indikation für eine Phlebotomie und Reduktion der Milzgröße um ≥ 35 %</i>	110	23 (20,9)	112	1 (0,9)	23,42 [3,22; 170,42]; < 0,001
<i>ergänzend: Fehlende Indikation für eine Phlebotomie</i>	110	66 (60,0)	112	22 (19,6)	2,7 [1,87; 3,9]; < 0,001
<i>ergänzend: Phlebotomien in Woche 1-7</i>	110	18 (16,4) ^a	112	24 (21,4) ^a	0,76 [0,44; 1,33]; 0,517 ^b
<i>ergänzend: Phlebotomien in Woche 8-32</i>	106	21 (19,8) ^a	109	68 (62,4) ^a	0,32 [0,21; 0,48]; < 0,001 ^b
<i>ergänzend: Milzvolumenreduktion um ≥ 35 %</i>	110	42 (38,2)	112	1 (0,9)	42,76 [5,99; 305,31]; < 0,001
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])) BAT: beste verfügbare Therapie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

2.3 Zusammenfassung

Durch die vom pU nachgereichten Daten ändert sich die Einschätzung zu einzelnen Symptomen (Appetitlosigkeit und Dyspnoe), nicht jedoch zur Gesamtaussage der Nutzenbewertung A15-13 [2]. Insgesamt ergibt sich für Patienten mit einer Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, weiterhin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

3 Literatur

1. Novartis Pharma. Ruxolitinib (Jakavi): Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind; Modul 4A; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 07.04.2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-832/2015-04-07_Modul4A_Ruxolitinib.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ruxolitinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-13 [online]. 13.07.2015 [Zugriff: 20.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 314). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 314: Ruxolitinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-13. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/167/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Novartis Pharma. Nutzenbewertung Ruxolitinib (Jakavi): 2015-04-15-D-161; Nachreichung von ergänzenden Unterlagen zur Stellungnahme vom 05.08.2015 und zur mündlichen Anhörung vom 25.08.2015. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/167/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Darstellung der Ergebnisse zu zulassungskonform und nicht zulassungskonform behandelten Patienten

Tabelle 6: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen zu Woche 32; LOCF) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	RR
Endpunktkategorie					
Instrument					
Skalen					
Population					
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Fatigue	110	63 (57,3)	112	45 (40,2)	1,42
BAT (zulassungskonform)	110	63 (57,3)	83	33 (39,8)	1,46
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	63 (57,3)	28	12 (42,9)	1,31
Übelkeit / Erbrechen	110	20 (18,2)	112	17 (15,2)	1,19
BAT (zulassungskonform)	110	20 (18,2)	83	12 (14,5)	1,28
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	20 (18,2)	28	5 (17,9)	0,95
Schmerzen	110	52 (47,3)	112	40 (35,7)	1,33
BAT (zulassungskonform)	110	52 (47,3)	83	31 (37,3)	1,25
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	52 (47,3)	28	9 (32,1)	1,51
Dyspnoe	110	35 (31,8)	112	18 (16,1)	1,98
BAT (zulassungskonform)	110	35 (31,8)	83	15 (18,1)	1,77
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	35 (31,8)	28	3 (10,7)	2,91
Schlafstörungen	110	40 (36,4)	112	31 (27,7)	1,32
BAT (zulassungskonform)	110	40 (36,4)	83	22 (26,5)	1,35
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	40 (36,4)	28	9 (32,1)	1,15
Appetitlosigkeit	110	31 (28,2)	112	17 (15,2)	1,86
BAT (zulassungskonform)	110	31 (28,2)	83	11 (13,3)	2,13
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	31 (28,2)	28	6 (21,4)	1,35

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen zu Woche 32; LOCF) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Population	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	RR
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Obstipation	110	24 (21,8)	112	20 (17,9)	1,23
BAT (zulassungskonform)	110	24 (21,8)	83	10 (12,0)	1,79
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	24 (21,8)	28	10 (35,7)	0,67
Diarrhö	110	23 (20,9)	112	17 (15,2)	1,38
BAT (zulassungskonform)	110	23 (20,9)	83	10 (12,0)	1,75
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	23 (20,9)	28	7 (25,0)	0,80
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	110	52 (47,3)	112	15 (13,4)	3,53
BAT (zulassungskonform)	110	52 (47,3)	83	11 (13,3)	3,59
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	52 (47,3)	28	4 (14,3)	3,37
Körperliche Funktion	110	33 (30,0)	112	10 (8,9)	3,36
BAT (zulassungskonform)	110	33 (30,0)	83	10 (12)	2,48
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	33 (30,0)	28	0 (0,0)	k. A.
Rollenfunktion	110	35 (31,8)	112	24 (21,4)	1,48
BAT (zulassungskonform)	110	35 (31,8)	83	20 (24,1)	1,33
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	35 (31,8)	28	4 (14,3)	2,13
Emotionale Funktion	110	34 (30,9)	112	24 (21,4)	1,44
BAT (zulassungskonform)	110	34 (30,9)	83	18 (21,7)	1,44
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	34 (30,9)	28	6 (21,4)	1,48

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen zu Woche 32; LOCF) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	RR
Endpunktkategorie					
Instrument					
Skalen					
Population					
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Kognitive Funktion	110	29 (26,4)	112	23 (20,5)	1,28
BAT (zulassungskonform)	110	29 (26,4)	83	16 (19,3)	1,38
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	29 (26,4)	28	7 (25,0)	1,11
Soziale Funktion	110	32 (29,1)	112	25 (22,3)	1,30
BAT (zulassungskonform)	110	32 (29,1)	83	19 (22,9)	1,27
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	32 (29,1)	28	6 (21,4)	1,47
a: Responderanalyse: Patienten die nach 32 Wochen eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben unter Anwendung der LOCF- Methode					
BAT: beste verfügbare Therapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 7: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen über alle Zeitpunkte bis Woche 32) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	RR
Endpunktkategorie					
Instrument					
Skalen					
Population					
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Fatigue	90	39 (43,3)	98	21 (21,4)	2,04
BAT (zulassungskonform)	90	39 (43,3)	77	15 (19,5)	2,28
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	39 (43,3)	21	6 (28,6)	1,50
Übelkeit / Erbrechen	90	10 (11,1)	97	12 (12,4)	0,91
BAT (zulassungskonform)	90	10 (11,1)	77	10 (13,0)	0,90
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	10 (11,1)	20	2 (10,0)	1,06
Schmerzen	88	39 (44,3)	97	27 (27,8)	1,59
BAT (zulassungskonform)	88	39 (44,3)	77	22 (28,6)	1,55
BAT (zulassungsüberschreitend)	88	39 (44,3)	20	5 (25,0)	1,79
Dyspnoe	90	29 (32,2)	98	20 (20,4)	1,61
BAT (zulassungskonform)	90	29 (32,2)	77	19 (24,7)	1,33
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	29 (32,2)	21	1 (4,8)	6,48
Schlafstörungen	90	32 (35,6)	98	31 (31,6)	1,11
BAT (zulassungskonform)	90	32 (35,6)	77	21 (27,3)	1,26
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	32 (35,6)	21	10 (47,6)	0,76
Appetitlosigkeit	89	22 (24,7)	98	16 (16,3)	1,52
BAT (zulassungskonform)	89	22 (24,7)	77	11 (14,3)	1,76
BAT (zulassungsüberschreitend)	89	22 (24,7)	21	5 (23,8)	1,04

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen über alle Zeitpunkte bis Woche 32) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Population	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	RR
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Obstipation	90	19 (21,1)	97	16 (16,5)	1,26
BAT (zulassungskonform)	90	19 (21,1)	77	11 (14,3)	1,46
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	19 (21,1)	20	5 (25,0)	0,93
Diarrhö	90	18 (20,0)	97	10 (10,3)	1,99
BAT (zulassungskonform)	90	18 (20,0)	77	9 (11,7)	1,81
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	18 (20,0)	20	1 (5,0)	3,98
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	91	43 (47,3)	98	17 (17,3)	2,78
BAT (zulassungskonform)	91	43 (47,3)	77	13 (16,9)	2,93
BAT (zulassungsüberschreitend)	91	43 (47,3)	21	4 (19,0)	2,43
Körperliche Funktion	91	26 (28,6)	99	13 (13,1)	2,19
BAT (zulassungskonform)	91	26 (28,6)	77	11 (14,3)	2,05
BAT (zulassungsüberschreitend)	91	26 (28,6)	22	2 (9,1)	3,30
Rollenfunktion	89	32 (36,0)	98	23 (23,5)	1,51
BAT (zulassungskonform)	89	32 (36,0)	77	20 (26,0)	1,41
BAT (zulassungsüberschreitend)	89	32 (36,0)	21	3 (14,3)	2,38
Emotionale Funktion	90	29 (32,2)	97	20 (20,6)	1,57
BAT (zulassungskonform)	90	29 (32,2)	77	16 (20,8)	1,56
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	29 (32,2)	20	4 (2,0)	1,62

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (EORTC – Responderanalysen über alle Zeitpunkte bis Woche 32) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	RR
Endpunktkategorie					
Instrument					
Skalen					
Population					
RESPONSE					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Kognitive Funktion	90	28 (31,1)	97	19 (19,6)	1,58
BAT (zulassungskonform)	90	28 (31,1)	77	14 (18,2)	1,72
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	28 (31,1)	20	5 (25,0)	1,26
Soziale Funktion	89	30 (33,7)	96	23 (24,0)	1,41
BAT (zulassungskonform)	89	30 (33,7)	76	16 (21,1)	1,61
BAT (zulassungsüberschreitend)	89	30 (33,7)	20	7 (35)	0,99
a: Berücksichtigung aller Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline					
b: Responderanalyse: Patienten, die im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben.					
BAT: beste verfügbare Therapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. BAT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR
RESPONSE					
<i>ergänzend: Fehlende Indikation für eine Phlebotomie und Reduktion der Milzgröße um ≥ 35 %</i>	110	23 (20,9)	112	1 (0,9)	23,42
<i>BAT (zulassungs-konform)</i>	110	23 (20,9)	83	1 (1,2)	17,95
<i>BAT (zulassungs-überschreitend)</i>	110	23 (20,9)	28	0 (0)	12,28
<i>ergänzend: Fehlende Indikation für eine Phlebotomie</i>	110	66 (60,0)	112	22 (19,6)	2,7
<i>BAT (zulassungs-konform)</i>	110	66 (60,0)	83	16 (19,3)	3,11
<i>BAT (zulassungs-überschreitend)</i>	110	66 (60,0)	28	6 (21,4)	2,66
<i>ergänzend: Phlebotomien in Woche 1-7</i>	110	18 (16,4) ^a	112	24 (21,4) ^a	0,76 ^a
<i>BAT (zulassungs-konform)</i>		k. A.		k. A.	
<i>BAT (zulassungs-überschreitend)</i>		k. A.		k. A.	
<i>ergänzend: Phlebotomien in Woche 8-32</i>	106	21 (19,8) ^a	109	68 (62,4) ^a	0,32 ^a
<i>BAT (zulassungs-konform)</i>		k. A.		k. A.	
<i>BAT (zulassungs-überschreitend)</i>		k. A.		k. A.	
<i>ergänzend: Milzvolumenreduktion um ≥ 35 %</i>	110	42 (38,2)	112	1 (0,9)	42,76
<i>BAT (zulassungs-konform)</i>	110	42 (38,2)	83	1 (1,2)	32,69
<i>BAT (zulassungs-überschreitend)</i>	110	42 (38,2)	28	0 (0)	22,21
a: eigene Berechnung BAT: beste verfügbare Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					