

IQWiG-Berichte – Nr. 234

**Ruxolitinib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-17
Version: 1.0
Stand: 12.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.05.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-17

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung A14-17 stand nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Ruxolitinib, Primäre Myelofibrose, Splenomegalie, Nutzenbewertung

Keywords: Ruxolitinib, Primary Myelofibrosis, Splenomegaly, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | viii |
| Abkürzungsverzeichnis | ix |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 4 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 4 |
| 2.2 Fragestellung | 8 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 8 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 8 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 9 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 16 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 16 |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene..... | 18 |
| 2.4.3 Ergebnisse | 20 |
| 2.4.4 Subgruppenanalysen..... | 26 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 28 |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 28 |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 30 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 32 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 34 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 34 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 34 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 34 |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 35 |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 38 |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung..... | 38 |
| 2.7.2.3.2 Studienpool | 39 |
| 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 41 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.4.1 | Studiendesign und Population..... | 41 |
| 2.7.2.4.2 | Verzerrungspotenzial | 42 |
| 2.7.2.4.3 | Ergebnisse | 44 |
| 2.7.2.5 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 53 |
| 2.7.2.6 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 53 |
| 2.7.2.7 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 53 |
| 2.7.2.8 | Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 54 |
| 2.7.2.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 54 |
| 2.7.2.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 55 |
| 2.7.2.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 55 |
| 2.7.2.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 55 |
| 2.7.2.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 56 |
| 2.7.2.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 56 |
| 2.7.2.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 56 |
| 3 | Kosten der Therapie | 58 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)..... | 58 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 58 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 58 |
| 3.1.3 | Prävalenz und Inzidenz | 58 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 60 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 60 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 60 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 60 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 60 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 61 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 61 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 61 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 61 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers..... | 62 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 62 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 62 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) | 62 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 63 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 63 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 63 |
| 5.3 | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 63 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 64 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 64 |
| 6 | Literatur | 67 |
| Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen | | 73 |
| Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)..... | | 78 |
| Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) | | 79 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 3 |
| Tabelle 2: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 7 |
| Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 9 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 10 |
| Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 11 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 14 |
| Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 15 |
| Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 17 |
| Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 19 |
| Tabelle 10: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 21 |
| Tabelle 11: Ergebnisse (weitere Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 22 |
| Tabelle 12: Relevante Subgruppenergebnisse für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$), RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 27 |
| Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 29 |
| Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC | 31 |
| Tabelle 15: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 32 |
| Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in der COMFORT-II Studie | 40 |
| Tabelle 17: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 43 |
| Tabelle 18: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 63 |
| Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 63 |
| Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 64 |
| Tabelle 21: Häufige UE ($\geq 10\%$ Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 73 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3-5 (≥ 5 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 75 |
| Tabelle 23: Häufige SUE (≥ 2 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 76 |
| Tabelle 24: Häufige UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (≥ 1 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | 77 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Veränderungen in den Symptomen des MFSAF v2.0 im Bereich des Oberbauchs und dem Milzvolumen nach Ansprechkategorien [48]. | 57 |
| Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (COMFORT-I-Studie), Primäranalyse (02.11.2010) | 78 |
| Abbildung 3: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (COMFORT-I-Studie), 3-Jahres-Auswertung (25.01.2013)..... | 78 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| BAT | best available therapy (beste verfügbare Therapie) |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BSC | best supportive care (bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie für unerwünschte Ereignisse) |
| EBM | einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | intention to treat |
| JAK | Januskinase |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MFSAF | Myelofibrosis Symptom Assessment Form |
| PET-MF | Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PMF | primäre Myelofibrose |
| PPV-MF | Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose |
| PT | preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQ | Standardised MedDRA Query |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TSS | Total Symptom Score |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Ruxolitinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.05.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---|--|
| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Abschnitt 2.7 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.3 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) |
| Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 5.1 bis 5.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.05.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Der G-BA hat best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC werden Studien berücksichtigt, die einen Vergleich von Ruxolitinib mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten. Zusätzlich wird für den Studieneinschluss die Eignung der Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen der Dossierbewertung überprüft.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung ging eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie ein.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (COMFORT-I). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie, in der Ruxolitinib + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) oder Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF). Die Patienten mussten ein Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil aufweisen und nach Meinung des behandelnden Arztes resistent, refraktär oder intolerant gegenüber anderen, verfügbaren Therapieoptionen sein. Insgesamt wurden 309 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Ruxolitinib + BSC (155 Patienten) oder mit Placebo + BSC (154 Patienten) zugeteilt.

Die Primäranalyse wurde am 02.11.2010 durchgeführt, nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren (bzw. die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten). Nach der Primäranalyse wurden alle Patienten entblindet und konnten in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechseln. Eine 3-Jahres-Auswertung erfolgte am 25.01.2013, nachdem alle Patienten mindestens 144 Wochen behandelt worden waren. Um Langzeitdaten

zu Sicherheit und Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie erheben zu können, wurde die Studiendauer mit Amendment 4 des Studienprotokolls auf 5 Jahre verlängert. Die Studie wird voraussichtlich im Juni 2015 beendet.

Das Verzerrungspotenzial der COMFORT-I-Studie wurde auf Studienebene als niedrig bewertet, sodass grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden konnten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Therapiewechslern zu den herangezogenen Auswertungszeitpunkten als hoch eingestuft. Für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingeschätzt, da im Placebo + BSC-Arm deutlich mehr Patienten aufgrund von fehlenden Werten als Non-Responder klassifiziert wurden. Allerdings zeigten Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung, dass der resultierende Effekt in seiner Größenordnung durch den differenziellen Anteil fehlender Werte in beiden Gruppen nicht wesentlich infrage gestellt wird, sodass das hohe Verzerrungspotenzial insgesamt nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führt. Bei den restlichen, berücksichtigten Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden mehrere Auswertungszeitpunkte herangezogen, die teils statistisch nicht signifikant waren bzw. teils signifikante Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib zeigten. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Morbidität

MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$)

Für den Endpunkt zur Symptomatik der Myelofibrose (MFSAF v2.0, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ruxolitinib + BSC. Auf Basis der COMFORT-I-Studie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Leukämische Transformation

Für den Endpunkt leukämische Transformation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomatik vor, da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen mit ca. 20 % zu groß ist, um daraus

aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen mit ca. 20 % zu groß ist, um daraus aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Die Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten werden aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse insgesamt als nicht interpretierbar angesehen. Da allerdings die absoluten Unterschiede zwischen den UE-Gesamtraten nicht sehr groß waren und die Erfassung von Symptomen insbesondere im Placebo + BSC-Arm auftrat, kann insgesamt ein größerer Schaden von Ruxolitinib auch nicht ausgeschlossen werden.

Anämie (SUE)

Für den Endpunkt Anämie (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Blutungen (SMQ)

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Ruxolitinib, jedoch ist die Effektstärke lediglich geringfügig. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben ausschließlich positive Effekte. In der Endpunktkategorie Morbidität (MFSAF v2.0 [Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$]) liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. In der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für die Endpunkte auf der Schadenseite ergibt sich das Problem, dass die Auswertungen zu den UE-Gesamtraten aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung insgesamt als nicht interpretierbar angesehen werden. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Ruxolitinib lässt sich nicht völlig ausschließen. Allerdings ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen Schaden in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Dies ist insbesondere durch die Größe des Effekts auf der Nutzenseite für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) begründet, der die deutliche Verbesserung der belastenden Symptomatik der Grunderkrankung zeigt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ruxolitinib.

Tabelle 2: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose | BSC ^b | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Der G-BA hat best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC werden Studien berücksichtigt, die einen Vergleich von Ruxolitinib mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten. Zusätzlich wird für den Studieneinschluss die Eignung der Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen der Dossierbewertung überprüft (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.1).

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung ging eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie ein.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ruxolitinib (bis zum 26.02.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Ruxolitinib (letzte Suche am 24.02.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ruxolitinib (letzte Suche am 24.02.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ruxolitinib (letzte Suche am 21.05.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 3 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie | Studienkategorie | | |
|--|--|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) |
| COMFORT-I | ja | ja | nein |
| a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. | | | |
| BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | |

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib weicht von demjenigen des pU ab, der neben der COMFORT-I-Studie zusätzlich die Studie COMFORT-II in die Bewertung einschließt und beide Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Die COMFORT-II-Studie wurde entgegen der Einschätzung des pU aufgrund der im Vergleichsarm nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) sowie dem Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene COMFORT-I-Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 charakterisieren die COMFORT-I-Studie und die in dieser Studie untersuchten Interventionen.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|-----------|---|--|--|---|---|---|
| COMFORT-I | RCT, doppelblind, placebo- kontrolliert, multizentrisch | Erwachsene Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose (PMF, PPV-MF, PET-MF) mit Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil ^b , die nach Meinung des behandelnden Arztes resistent, refraktär oder intolerant gegenüber anderen, verfügbaren Therapieoptionen waren. Die Patienten mussten zudem eine tastbare Milz von ≥ 5 cm unter dem Rippenbogen aufweisen und eine Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten haben. | Ruxolitinib + BSC (N = 155) Placebo + BSC (N = 154) | Primäranalyse nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren. <u>Vorzeitiger Therapiewechsel:</u> Patienten mit einer Zunahme des Milzvolumens ≥ 25 % zusätzlich zu einer definierten Symptomverschlechterung ^c konnten vor Woche 24 entblindet werden und in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechseln. Nach der Primäranalyse wurden alle Patienten entblindet und konnten in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechseln (Voraussetzung: adäquate Laborparameter ^d). In Amendment 4 wurde die Studiendauer von 144 Wochen auf 264 Wochen (5 Jahre) verlängert. | 89 Zentren in Australien, Canada und USA laufende Studie erster eingeschlos- sener Patient: 08/2009 Cut-off-Date für Primäranalyse: 11/2010 Studienende voraussichtlich Juni 2015 | primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % nach 24 Wochen sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, modifizierter MFSAF v2.0 (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um ≥ 50 %), leukämische Transformation, EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Nebenwirkungen |

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Risikoklassifizierung gemäß des Prognosescores der International Working Group [3].
c: Verschlechterung des vorzeitigen Sättigungsgefühls begleitet von einem Gewichtsverlust ($\geq 10\%$ gegenüber Studienbeginn) oder Verschlimmerung von (Milz)Schmerzen, die den Einsatz von Betäubungsmitteln notwendig machten.
d: Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$ und absolute Neutrophilenzahl $\geq 500/\mu\text{l}$.

BSC: best supportive care; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: Anzahl randomisierter Patienten; PET-MF: Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; PPV-MF: Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TSS: Total symptom score

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie | Intervention | Vergleich | Begleitmedikation |
|--|---|--|--|
| COMFORT-I | Ruxolitinib entsprechend der Thrombozytenzahl (N = 155): > 200.000/ μ l: Anfangsdosis 20 mg (\cong 4 Tabletten) 2-mal täglich; > 100.000 bis \leq 200.000/ μ l: Anfangsdosis 15 mg (\cong 3 Tabletten) 2-mal täglich. Dosisanpassungen wurden im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl durchgeführt. Sobald die Thrombozytenzahl 50.000/ μ l unterschritt oder die absolute Neutrophilenzahl 500 / μ l unterschritt, musste die Ruxolitinib-Gabe unterbrochen werden. Maximaldosis: 25 mg 2-mal täglich | Placebo (N = 154): in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl 2-mal täglich je 3 oder 4 Placebo-Tabletten. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurden auch im Placebo + BSC-Arm Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl durchgeführt. | In beiden Studienarmen war eine umfangreiche Begleitmedikation im Sinne einer BSC ^a erlaubt (z. B. Opiode; andere Analgetika, Antihistaminika, Kortikosteroide ^b , Motilitätshemmer, Antiemetika, Laxantien, Antithrombotika, Antibiotika, Antidepressiva, Anxiolytika, Hypnotika / Sedativa, Bluttransfusionen). Die zeitgleiche Behandlung mit folgenden Arzneimitteln war nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden ▪ potente CYP3A4-Induktoren (z. B. Johanniskraut) ▪ Hydroxycarbamid, Interferon, Thalidomid, Busulfan, Lenalidomid oder Anagrelid ▪ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren^c (z. B. Erythropoetin) |
| <p>a: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>b: Der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden war gemäß Studienprotokoll auf maximal 10 mg Prednisolon(-Äquivalente) eingeschränkt [4].</p> <p>c: Gemäß Studienprotokoll wurden hämatopoetische Wachstumsfaktoren ausgeschlossen, da sie zu einer Zunahme der Splenomegalie führen können [4].</p> <p>BSC: best supportive care; CYP3A4: Isoenzym Cytochrom P₄₅₀ 3A4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | |

Die COMFORT-I-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie, in der Ruxolitinib + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) oder Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF). Die Patienten mussten ein Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil aufweisen. Gemäß Fachinformation ist Ruxolitinib allerdings für Patienten aller Risikoklassen zugelassen, die eine Splenomegalie oder Krankheitssymptome aufweisen [5]. Die Studienpopulation deckt somit Patienten mit Niedrigrisiko und Intermediärrisiko 1, die eine Splenomegalie oder Krankheitssymptome aufweisen, nicht ab. Es ist unklar, ob die Studienergebnisse der

COMFORT-I-Studie auf diese Patienten übertragbar sind. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten zudem nach Meinung des behandelnden Arztes resistent, refraktär oder intolerant gegenüber anderen, verfügbaren Therapieoptionen sein. Obwohl die allogene Stammzelltransplantation in diesem Zusammenhang nicht explizit erwähnt wurde, ist davon auszugehen, dass sie ebenfalls als verfügbare Therapieoption anzusehen ist und die eingeschlossenen Patienten folglich nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kamen. Die Studienpopulation erfüllt somit auch das vom G-BA definierte Kriterium, dass die Patienten, die als Zielpopulation für den Einsatz von Ruxolitinib angesehen werden, nicht für den kurativen Ansatz einer Stammzelltransplantation infrage kommen dürfen (siehe Abschnitt 2.7.1 und 2.7.2.1).

Insgesamt wurden 309 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Ruxolitinib + BSC (155 Patienten) oder mit Placebo + BSC (154 Patienten) zugeteilt.

Die Primäranalyse wurde am 02.11.2010 durchgeführt, nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren (bzw. die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten). Vor der Primäranalyse konnten Patienten mit einer Zunahme des Milzvolumens ≥ 25 % entblindet werden und zur offenen Ruxolitinib-Therapie wechseln; vor Woche 24 musste zusätzlich eine definierte Symptom-Verschlechterung vorliegen. Nach der Primäranalyse wurden alle Patienten entblindet und konnten (bei adäquaten Laborparametern) in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechseln. Eine 3-Jahres-Auswertung erfolgt am 25.01.2013, nachdem alle Patienten mindestens 144 Wochen behandelt worden waren. Um Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie erheben zu können, wurde die Studiendauer mit Amendment 4 des Studienprotokolls auf 5 Jahre verlängert. Die Studie wird voraussichtlich im Juni 2015 beendet.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % nach 24 Wochen, der als nicht validierter Surrogatparameter jedoch nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Die Endpunkte Gesamtüberleben, der Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF v2.0 [Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %]), die leukämische Transformation, der EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie Nebenwirkungen wurden als patientenrelevant betrachtet und in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der Wirkstoff Ruxolitinib wurde in der Studie zulassungsgemäß eingesetzt [5]: Die Startdosis betrug in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl je 2-mal täglich 15 mg (entsprechend 3 Tabletten à 5 mg) bzw. 20 mg (entsprechend 4 Tabletten à 5 mg) und Dosisanpassungen waren nach Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit innerhalb der zugelassenen Dosierung von 5 mg bis 25 mg (je 2-mal täglich) erlaubt. Patienten im Placebo + BSC-Arm erhielten identisch aussehende Tabletten und auch hier wurden „Dosisanpassungen“ vorgenommen, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

In beiden Studienarmen war eine umfangreiche Begleitmedikation im Sinne einer BSC erlaubt, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten konnte (siehe Tabelle 5). Die Begleitmedikation war lediglich durch wenige explizit ausgeschlossene Medikamente eingeschränkt (z. B. Hydroxyurea, CYP3A4-Induktoren, hämatopoetische Wachstumsfaktoren). Es ist zu diskutieren, ob der Ausschluss von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren die adäquate Umsetzung einer BSC infrage stellt, da im Rahmen der Studie mit dem Auftreten belastender Zytopenien zu rechnen ist, die eine angemessene Behandlung zur Bekämpfung der damit einhergehenden Symptome erfordern. Da allerdings in der COMFORT-I-Studie Bluttransfusionen zur Behandlung von Zytopenien erlaubt waren, wird diese Einschränkung insgesamt akzeptiert.

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie Charakteristika Kategorie | Ruxolitinib + BSC N^a = 155 | Placebo + BSC N^a = 154 |
|---|--|--|
| COMFORT-I | | |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | 67 (9) | 69 (9) |
| > 65 | 85 (55) | 102 (66) |
| ≤ 65 | 70 (45) | 52 (34) |
| Geschlecht: [w / m], % | | |
| | 49 / 51 | 42 ^b / 57 ^b |
| Hautfarbe, n (%) | | |
| weiß | 138 (89) | 139 (90) |
| sonstige | 17 (11) | 15 (10) |
| Myelofibrose-Subtyp, n (%) | | |
| PMF | 70 (45) | 84 (55) ^b |
| PPV-MF | 50 (32) | 47 (31) ^b |
| PET-MF | 35 (23) | 22 (14) ^b |
| Zeit seit Diagnose [Jahren], MW (SD) | | |
| | 4,9 (6,1) | 4,6 (6,2) |
| Milzgröße | | |
| Volumen (cm ³), MW (SD) | 2746 (1247) | 2798 (1389) |
| ≤ 10 cm, n (%) ^c | 32 (20,6) | 27 (17,5) |
| > 10 cm, n (%) ^c | 123 (79,4) | 126 (81,8) |
| ECOG-Performance-Status | | |
| 0 | 47 (30,3) | 38 (24,7) |
| 1 | 87 (56,1) | 82 (53,2) |
| 2 | 14 (9,0) | 25 (16,2) |
| 3 | 3 (1,9) | 4 (2,6) |
| fehlt | 4 (2,6) | 5 (3,2) |
| Risikogruppe ^d , n (%) | | |
| Hochrisiko | 90 (58,1) | 99 (64,3) |
| Intermediär-Risiko 2 | 64 (41,3) | 54 (35,1) |
| unbekannt | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| JAK2V617F-Mutation, n (%) | | |
| ja | 113 (72,9) | 123 (79,9) |
| nein | 40 (25,8) | 27 (17,5) |
| unbekannt | 2 (1,3) | 4 (2,6) |
| Studienabbrecher ^e , n (%) | | |
| | 21 (13,5) | 37 (24,5) |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

| |
|---|
| <p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientendaten basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn die Abweichung als relevant ($\geq 5\%$) identifiziert wurde.</p> <p>b: Daten von einem Patienten fehlen, da die Unterlagen beim Umzug des Prüfzentrums verloren gingen.</p> <p>c: Angegeben ist die tastbare Milzgröße unter dem Rippenbogen.</p> <p>d: Risikoklassifizierung gemäß des Prognosescores der International Working Group [3].</p> <p>e: Bezogen auf die primäre Datenanalyse vom 02.11.2010.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; JAK: Januskinase; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; PET-MF: Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; PPV-MF: Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> |
|---|

Die Charakteristika zu Studienbeginn waren im Wesentlichen zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Allerdings waren die Patienten im Placebo + BSC-Arm etwas älter und der Anteil an Patienten in der Hochrisiko-Gruppe war im Placebo + BSC-Arm geringfügig höher als im Ruxolitinib + BSC-Arm (64,3 % vs. 58,1 %). Es ist allerdings unklar, ob sich diese Unterschiede, die eher den Ruxolitinib + BSC-Arm begünstigen, wesentlich auf die Therapieeffekte auswirken.

Tabelle 7 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| COMFORT-I | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die COMFORT-I-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$)
 - leukämische Transformation
 - EORTC QLQ-C30 (Symptomatik); gemessen über die Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität); gemessen über die Funktionsskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Anämie (SUE)
 - Blutungen (SMQ)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Insbesondere wird der Endpunkt Reduktion der Milzgröße für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da dieser Endpunkt als nicht validierter Surrogatparameter angesehen wird (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Zusätzlich zum Dossier wurde in der Nutzenbewertung der Endpunkt leukämische Transformation als patientenrelevant eingestuft, da dies eine schwere Folgekomplikation der Erkrankung mit sehr schlechter Prognose darstellt. Die spezifischen Nebenwirkungen Anämie (SUE), Blutungen (SMQ) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wurde auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie COMFORT-I und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | |
|-----------|-----------------|--|----------------------------|---|--|--|--------------------------------|--|--------------|-----------------|--------------------------------------|
| | Gesamtüberleben | MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %) | Leukämische Transformation | EORTC QLQ-C30 (Symptomatik ^a) | EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b) | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Anämie (SUE) | Blutungen (SMQ) | Erkrankungen des Nervensystems (SOC) |
| COMFORT-I | ja | ja | ja | nein ^c | nein ^c | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

a: Gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.
b: Gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.
c: Keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis

Für alle als bewertungsrelevant angesehenen Endpunkte waren Daten in den vorliegenden Unterlagen verfügbar, wobei sich die Auswertungszeitpunkte und Analysearten je nach Endpunkt voneinander unterscheiden. Für die Endpunkte MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %) und EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) lagen jeweils Daten für beide Behandlungsgruppen bis zur Woche 24 vor, wobei die Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 aufgrund des hohen Anteils der in der Auswertung unberücksichtigt gebliebenen Patienten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. In die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse (inklusive dem Endpunkt leukämische Transformation) flossen die Daten bis zum ersten Datenschnitt vom 02.11.2010 ein (Primäranalyse²). Die unerwünschten Ereignisse der

² Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren (bzw. die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben).

Patienten, die vor Erreichen der Primäranalyse vom Placebo + BSC-Arm in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechselten, wurden jedoch nur bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels in der Auswertung berücksichtigt. Dies betraf 36 Patienten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die genannten Endpunkte lagen keine Ergebnisse zu späteren Auswertungszeitpunkten vor, die einen randomisierten Gruppenvergleich ermöglicht hätten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen zusätzlich weitere Ergebnisse (Intention-to-treat[ITT]-Auswertungen) zu späteren Auswertungszeitpunkten vor (letzter verfügbarer Zeitpunkt 05.04.2013), die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, um ein umfassendes Bild in Bezug auf das Gesamtüberleben zu erhalten (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.4.3).

2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------|-----------------|---|----------------------------|---|--|--|--------------------------------|--|--------------|-----------------|--------------------------------------|
| | | Gesamtüberleben | MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) | Leukämische Transformation | EORTC QLQ-C30 (Symptomatik ^a) | Gesundheitsbezogene (Lebensqualität ^b) | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Anämie (SUE) | Blutungen (SMQ) | Erkrankungen des Nervensystems (SOC) |
| COMFORT-I | N | H ^c | H ^d | N | - ^e | - ^e | N ^f | N ^f | N ^f | N | N | N |

a: Gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.
b: Gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.
c: Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden insgesamt wegen des hohen Anteils an Patienten im Placebo + BSC-Arm, die in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechselten, als hochverzerrt eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.3 und 2.7.2.4.3).
d: Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden wegen des unterschiedlichen Anteils an Patienten, die aufgrund fehlender Werte in der Auswertung als Non-Responder berücksichtigt werden, als hoch verzerrt angesehen. Dies führt allerdings nicht zur Herabstufung des Aussagesicherheit (zur Begründung siehe nachfolgenden Text und Abschnitt 2.7.2.4.2).
e: Keine verwertbaren Daten vorhanden.
f: Vorliegende Auswertungen zu UE-Gesamtraten sind wegen umfangreicher Berücksichtigung von Krankheitssymptomen nicht verwertbar (zur Erläuterung siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.4.3).
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; H: hoch; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt als niedrig verzerrt bewertet. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Nutzenbewertung ist insbesondere durch den hohen Anteil an Therapiewechslern zu den herangezogenen (späten) Auswertungszeitpunkten begründet. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und Lebensqualität) lagen keine verwertbaren Daten vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) wurde das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden frühen Auswertungszeitpunkt als hoch eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt als

niedrig verzerrt bewertet. Das hohe Verzerrungspotenzial ist dadurch begründet, dass im Placebo + BSC-Arm deutlich mehr Patienten aufgrund von fehlenden Werten als Non-Responder klassifiziert wurden (Ruxolitinib + BSC-Arm: 24 Patienten, Placebo + BSC-Arm: 49 Patienten). Allerdings zeigten Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung, dass der resultierende Effekt in seiner Größenordnung durch den differenziellen Anteil fehlender Werte in beiden Gruppen nicht wesentlich infrage gestellt wird (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), sodass das hohe Verzerrungspotenzial insgesamt nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führt.

Die UE-Gesamtraten werden prinzipiell als niedrig verzerrt angesehen, was der Einschätzung des pU entspricht. Zwar wurden die unerwünschten Ereignisse von Patienten mit Therapiewechsel (vom Placebo + BSC- in den Ruxolitinib + BSC-Arm) nur bis zum Zeitpunkt des Wechsels in der Auswertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.1). Die medianen Beobachtungszeiten unterscheiden sich allerdings zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Primäranalyse nicht maßgeblich (Ruxolitinib + BSC: 236 Tage, Placebo + BSC: 211 Tage), sodass weiterhin von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann. Nichtsdestotrotz sind die vorliegenden Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, weil bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse umfangreich auch Ereignisse erfasst wurden, die sich aus der Symptomatik der Grunderkrankung ergeben (z. B. Abdominalschmerz, nächtliche Schweißausbrüche, siehe Tabelle 21 bis Tabelle 24 in Anhang A). Somit ist es nicht möglich auf Basis der Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen aussagekräftige Rückschlüsse auf die tatsächlichen Nebenwirkungen der Intervention bzw. der Kontrolle zu ziehen (zur ausführlichen Begründung siehe Kommentar zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der COMFORT-I-Studie in Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die zusätzlich in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte (leukämische Transformation, Anämien [SUE], Blutungen [SMQ] und Erkrankungen des Nervensystems [SOC]) wurden als niedrig verzerrt eingestuft.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ruxolitinib + BSC mit Placebo + BSC zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 10: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie Endpunkt Auswertung | Ruxolitinib + BSC | | Placebo + BSC | | Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | |
|---|-------------------|--|---------------|--|--|---------------------|
| | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| COMFORT-I | | | | | | |
| Gesamtüberleben | 155 | | 154 | | | |
| Primäranalyse ^b (02.11.2010) | | n. e. | | n. e. | 0,67 [0,30; 1,50] | 0,327 |
| 3-Jahres-Auswertung ^c (25.01.2013) | | n. e. | | n. e. | 0,69 [0,46; 1,03] | 0,067 |
| <p>a: Berechnung des p-Wertes mithilfe des Logrank-Tests stratifiziert nach Risikogruppe. b: Primäre Datenanalyse nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren. In der Placebogruppe hatten zu diesem Zeitpunkt 37 Patienten die Studie abgebrochen und 36 Patienten waren in den Ruxolitinib + BSC-Arm gewechselt. c: Die 3-Jahres-Auswertung erfolgt nachdem alle Patienten mindestens 144 Wochen behandelt worden waren. In der Placebogruppe hatten zu diesem Zeitpunkt alle Patienten die Studie entweder abgebrochen (40 Patienten) oder waren in den Ruxolitinib + BSC-Arm der Studie gewechselt (111 Patienten). 3 Patienten fehlen im Placebo + BSC-Arm, da sie entweder die Studienmedikation nie erhielten (2 Patienten) bzw. die Unterlagen beim Umzug des Prüfzentrums verloren gingen (1 Patient). BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Tabelle 11: Ergebnisse (weitere Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Ruxolitinib + BSC | | Placebo + BSC | | Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| COMFORT-I | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %) | 148 | 68 (45,9) | 152 | 8 (5,3) | 8,7 [4,3; 17,5]; < 0,001 ^b |
| leukämische Transformation | 155 | 2 (1,3) | 151 | 0 (0) | 4,87 [0,24; 100,64]; 0,209 ^c |
| EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) ^d | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) ^f | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| unerwünschte Ereignisse | keine verwertbaren Daten ^g | | | | |
| schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | keine verwertbaren Daten ^g | | | | |
| schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten ^g | | | | |
| Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | keine verwertbaren Daten ^g | | | | |
| Anämie (SUE) | 155 | 5 (3,2) | 151 | 3 (2,0) | 1,62 [0,39; 6,68]; 0,511 ^c |
| Blutungen (SMQ) ^h | 155 | 51 (32,9) | 151 | 38 (25,2) | 1,31 [0,92; 1,87]; 0,140 ^c |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 155 | 57 (36,8) | 151 | 36 (23,8) | 1,54 [1,08; 2,19]; 0,014 ^c |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse (weitere Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

| |
|--|
| <p>a: Der TSS erfasst die folgenden Myelofibrose-typischen Symptome: Bauchbeschwerden, Schmerzen linksseitig unter den Rippen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Muskel- und Knochenschmerzen. Aus den vorliegenden Unterlagen geht dabei nicht hervor, dass es sich bei den erfassten Symptomen überwiegend um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.</p> <p>b: Berechnung des p-Wertes mithilfe des Chi-Quadrat-Tests.</p> <p>c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [6]).</p> <p>d: Gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.</p> <p>e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen zu groß war (ca. 20%), werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>f: Gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.</p> <p>g: Vorliegende Auswertungen zu UE-Gesamtraten sind wegen umfangreicher Berücksichtigung von Krankheitssymptomen nicht verwertbar (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2 und 2.7.2.4.3).</p> <p>h: Operationalisiert über die Standardised MedDRA Query (SMQ) Blutungen. Es handelt sich dabei überwiegend um leichte UE. SUE traten lediglich bei 3,2 % (Ruxolitinib) bzw. 4,6 % (Placebo) der Patienten auf.</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |
|--|

Für die Bewertung von Ruxolitinib liegt nur eine relevante Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die COMFORT-I-Studie nicht erfüllt [7]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich weder in der Primäranalyse noch in der 3-Jahres-Auswertung ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven einen deutlichen Trend bezüglich eines verlängerten Gesamtüberlebens unter der Therapie mit Ruxolitinib im Vergleich zur Kontrollbehandlung (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 in Anhang B). Zudem bewegt sich der p-Wert für die 3 Jahres-Auswertung klar in Richtung der allgemein üblichen Signifikanzschwelle (zweiseitiger Test) von $\alpha = 0,05$.

In beiden Analysen wird die Überlebenszeit aller Patienten – unabhängig von einem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe – erfasst und gemäß ihrer randomisierten Zuteilung ausgewertet (ITT-Auswertung). Durch den hohen Anteil an Therapiewechslern wird ein möglicher Überlebensvorteil durch Ruxolitinib eher unterschätzt, da die Auswirkungen der Ruxolitinib-Therapie auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen (zur Anzahl der Therapiewechsler siehe Kommentar zum Studienverlauf in Abschnitt 2.7.2.4.3).

In den vorliegenden Unterlagen finden sich über die oben genannten Auswertungen hinaus weitere ITT-Analysen zum Gesamtüberleben. Es handelt sich dabei einerseits um eine zusätzlich durchgeführte Analyse zum Gesamtüberleben, die ungefähr 4 Monate nach der Primäranalyse durchgeführt wurde (Datenschnitt: 01.03.2011 [8]). Hier zeigte sich ein knapp signifikantes Ergebnis zugunsten von Ruxolitinib (HR 0,50 [0,25; 0,98]; $p = 0,040$). Bei der zweiten Auswertung handelt es sich um eine Sensitivitätsanalyse mit dem Datenschnitt 05.04.2013 (ca. 9 Wochen nach der 3-Jahresauswertung) [9]. In diese Analyse gingen 3 weitere Todesfälle in der Placebogruppe mit in die Auswertung ein. Auch hier ergab sich ein knapp signifikantes Ergebnis zugunsten von Ruxolitinib (HR 0,67 [0,45; 0,998]; $p = 0,047$). Obwohl diese beiden Analysen nicht a priori geplant waren und die daraus ableitbaren Schlussfolgerungen daher wenig belastbar sind, unterstützen sie dennoch den Überlebensvorteil von Ruxolitinib + BSC gegenüber Placebo + BSC, der sich in der geplanten 3-Jahres-Auswertung angedeutet hat.

Die Analysen zum Gesamtüberleben werden in der Gesamtschau interpretiert. Da die Analysen hinsichtlich der statischen Signifikanz kein eindeutiges Ergebnis zeigen, allerdings insgesamt über alle Analysen hinweg (bei einer Verzerrung zuungunsten von Ruxolitinib in der ITT-Analyse) auf einen Überlebensvorteil von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hindeuten, wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt abgeleitet.

Morbidität

MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %)

Für den Endpunkt zur Symptomatik der Myelofibrose (MFSAF v2.0, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ruxolitinib + BSC. Auf Basis der COMFORT-I-Studie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der ebenfalls einen Zusatznutzen auf Basis dieses Endpunkts ableitet. Der pU selbst macht jedoch keine Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Leukämische Transformation

Für den Endpunkt leukämische Transformation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomatik vor, da der Unterschied der Anteile nicht

berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen mit ca. 20 % zu groß ist, um daraus aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erhobenen Daten einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen mit ca. 20 % zu groß ist, um daraus aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erhobenen Daten einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

In Anhang C (Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24) sind die jeweiligen UE-Gesamtraten sowie die in den Studien am häufigsten aufgetretenen SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbrüche wegen UE dargestellt.

Die Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten werden aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse insgesamt als nicht interpretierbar angesehen (siehe Abschnitt 2.4.2 und Kommentar zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der COMFORT-I-Studie in Abschnitt 2.7.2.4.3). Da allerdings die absoluten Unterschiede zwischen den UE-Gesamtraten nicht sehr groß waren (siehe Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24) und Symptome der Grunderkrankung insbesondere im Placebo + BSC-Arm auftraten, kann insgesamt ein größerer Schaden von Ruxolitinib auch nicht ausgeschlossen werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die unerwünschten Ereignisse zwischen den Studienarmen für vergleichbar hält und daraus insgesamt eine gute Verträglichkeit von Ruxolitinib ableitet.

Anämie (SUE)

Für den Endpunkt Anämie (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

Blutungen (SMQ)

Für den Endpunkt Blutungen (SMQ) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist für den Endpunkt nicht belegt.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Ruxolitinib, jedoch ist die Effektstärke lediglich geringfügig (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [7], siehe Tabelle 13). Ein größerer Schaden von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC ist daher nicht belegt.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.4 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Der pU stellt Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionstests zur COMFORT-I-Studie in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 lediglich für den primären Endpunkt „Reduktion des Milzvolumens $\geq 35\%$ “ und den Endpunkt „MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$)“ dar. Da es sich bei der „Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ “ um einen nicht validierten Surrogatparameter handelt (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4), waren für die Nutzenbewertung nur die Analysen zum Endpunkt „Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ “ relevant. Subgruppenanalysen für die zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkte fehlen daher und konnten aus den vorliegenden Unterlagen auch nicht nachträglich berechnet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Es wurden die in Abschnitt 2.7.2.2 beschriebenen Effektmodifikatoren betrachtet.

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 12 zeigt die Subgruppen für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag bzw. die für die Ergebnisinterpretation relevant sind.

Tabelle 12: Relevante Subgruppenergebnisse für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$), RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie Merkmal Subgruppe | Ruxolitinib + BSC | | Placebo + BSC | | Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC | |
|---|-------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|--|----------------------|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI] | p-Wert |
| COMFORT-I | | | | | | |
| Milzvolumen zu Studienbeginn | | | | | | |
| ≤ Median | 73 | 30 (41,1) | 76 | 4 (5,3) | 7,81 [2,89; 21,07] | < 0,001 ^a |
| > Median | 75 | 38 (50,7) | 76 | 4 (5,3) | 9,63 [3,61; 25,64] | < 0,001 ^a |
| | | | | | Interaktion: | 0,768 |
| tastbare Milzlänge zu Studienbeginn | | | | | | |
| ≤ 10 cm | 30 | 11 (36,7) | 26 | 4 (15,4) | 2,38 [0,86; 6,59] | 0,088 ^a |
| > 10 cm | 118 | 57 (48,3) | 125 | 4 (3,2) | 15,10 [5,65; 40,30] | < 0,001 ^a |
| | | | | | Interaktion: | 0,007 |
| a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [6]) BSC: best supportive care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score | | | | | | |

Für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „tastbare Milzlänge zu Studienbeginn“ (Interaktionstest: $p = 0,007$). Während für Patienten mit einer tastbaren Milzlänge von > 10 cm zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib vorlag, war dieser positive Effekt bei Patienten mit einer tastbaren Milzlänge von ≤ 10 cm zu Studienbeginn nicht mehr statistisch signifikant. Eine entsprechende Interaktion zeigte sich allerdings nicht für das Subgruppenmerkmal „Milzvolumen zu Studienbeginn“, das ebenfalls ein Merkmal zur Erfassung der Splenomegalie ist und für das somit ähnliche Ergebnisse wie für die tastbare Milzlänge zu erwarten gewesen wären. Insgesamt werden diese Ergebnisse aufgrund des inkonsistenten Bildes in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Der pU sieht für das Merkmal JAKV617F-Mutation ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest des pU: $p = 0,134$ [Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2, Tabelle 4-45]). Der Interaktionstest wurde für die Nutzenbewertung basierend auf dem Effektmaß relatives Risiko neu berechnet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.2) und zeigte keinen

Hinweis auf eine Interaktion ($p = 0,220$), sodass sich aus diesem Ergebnis ebenfalls keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ergaben.

Zusammenfassend wirken sich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) nicht auf die Ableitung des Zusatznutzens von Ruxolitinib aus. Es sei allerdings noch mal darauf hingewiesen, dass eine umfassende Bewertung von potenziellen Effektmodifikationen nicht möglich war, da der pU keine Subgruppenanalysen zu weiteren Endpunkten vorlegt. Dieser Mangel wiegt umso schwerer, da es im European Public Assessment Report (EPAR) zu Ruxolitinib Hinweise darauf gibt, dass sich z. B. einzelne unerwünschte Ereignisse in Abhängigkeit vom Alter ($\leq / > 65$ Jahre) und vom Geschlecht voneinander unterscheiden [10].

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Methoden des Instituts erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) und einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten werden aufgrund des häufigen Auftretens von Symptomen der Grunderkrankung bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse insgesamt als nicht interpretierbar angesehen (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.3), allerdings kann insgesamt aufgrund der umfangreichen Erfassung von Symptomen insbesondere im Placebo + BSC-Arm ein größerer Schaden von Ruxolitinib nicht ausgeschlossen werden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b | Ableitung des Ausmaßes^c |
|--|---|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Primäranalyse (02.11.2010) Median: n. e. vs. n. e. HR 0,67 [0,30; 1,50] p = 0,327 3-Jahres-Auswertung (25.01.2013) Median: n. e. vs. n. e. HR 0,69 [0,46; 1,03] p = 0,067 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^d | Endpunktkategorie Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar |
| Morbidität | | |
| MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um ≥ 50 %) | 45,9 % vs. 5,3 % RR: 8,7 [4,3; 17,5] RR ^e : 0,11 [0,06; 0,23] p < 0,001 ^f Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwer- wiegende / nicht schwere Symptome KI _o < 0,8 Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich |
| leukämische Transformation | 1,3 % vs. 0 % RR: 4,87 [0,24; 100,64] p = 0,209 ^f | Zusatznutzen nicht belegt |
| EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) | keine verwertbaren Daten | |
| Nebenwirkungen | | |
| SUE | keine verwertbaren Daten | |
| schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |
| Abbruch wegen UE | keine verwertbaren Daten | |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ableitung des Ausmaßes ^c |
|--------------------------------------|---|---|
| Anämie (SUE) | 3,2 % vs. 2,0 % RR: 1,62 [0,39; 6,68]; p = 0,511 ^f | größerer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Blutungen (SMQ) | 32,9 % vs. 25,2 % RR: 1,31 [0,92; 1,87] p = 0,140 ^f | größerer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 36,8 % vs. 23,8 % RR: 1,54 [1,08; 2,19] RR ^e : 0,65 [0,46; 0,93] p = 0,014 ^f | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ > 0,9 größerer / geringerer Schaden nicht belegt |

a: In die Studie wurden gemäß den Einschlusskriterien Patienten mit Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil eingeschlossen. Gemäß Fachinformation ist Ruxolitinib allerdings für Patienten aller Risikoklassen zugelassen, die eine Splenomegalie oder Krankheitssymptome aufweisen [5]. Die Studienpopulation deckt somit Patienten mit Niedrigrisiko und Intermediärrisiko 1, die eine Splenomegalie oder Krankheitssymptome aufweisen, nicht ab. Es ist unklar, ob die Studienergebnisse der COMFORT-I-Studie auf diese Patienten übertragbar sind.

b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀).

d: Zur Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen wurden bei diesem Endpunkt 2 weitere ITT-Analysen berücksichtigt. Datenschnitt 01.03.2011: HR 0,50 [0,25; 0,98]; p = 0,040; Datenschnitt 05.04.2013: HR 0,67 [0,45; 0,998]; p = 0,047 (siehe Beschreibung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Abschnitt 2.4.3).

e: Eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [6]).

BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ruxolitinib + BSC im Vergleich zu BSC

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|------------------|
| Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Mortalität: Gesamtüberleben) | – ^a |
| Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Morbidity: MFSAF v2.0 [Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$]) | |
| a: Vorliegende Auswertungen zu UE-Gesamtraten sind wegen umfangreicher Berücksichtigung von Krankheitssymptomen nicht verwertbar. BSC: best supportive care; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte. In der Endpunktkategorie Morbidity (MFSAF v2.0 [Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$]) liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. In der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für die Endpunkte auf der Schadenseite ergibt sich das Problem, dass die Auswertungen zu den UE-Gesamtraten aufgrund der umfangreichen Erhebung von Symptomen der Grunderkrankung insgesamt als nicht interpretierbar angesehen werden. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Ruxolitinib lässt sich nicht völlig ausschließen. Allerdings ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen Schaden in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Dies ist insbesondere durch die Größe des Effektes auf der Nutzenseite für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) begründet, der die deutliche Verbesserung der belastenden Symptomatik der Grunderkrankung zeigt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose | BSC ^b | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Dies weicht teilweise vom Vorgehen des pU ab. Der pU beansprucht zwar insgesamt auch einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings bezieht er in seine Überlegungen zum Zusatznutzen zusätzlich die Studie COMFORT-II ein und berücksichtigt weitere Endpunkte, die teilweise nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden (z. B. Splenomegalie) oder für die keine verwertbaren Daten vorlagen (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität). Darüber hinaus macht der pU keine konkreten Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

COMFORT-I

European Medicines Agency. Jakavi: European public assessment report [online]. 19.04.2012 [Zugriff: 11.04.2014]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf.

Incyte Corporation. Controlled myelofibrosis study with oral JAK inhibitor treatment: the COMFORT-I Trial: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 13.05.2013 [Zugriff: 16.06.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952289>.

Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; clinical study report; additional MRI data addendum [unveröffentlicht]. 2011.

Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; clinical study report; additional survival data addendum [unveröffentlicht]. 2011.

Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

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. *J Clin Oncol* 2013; 31(10): 1285-1292.

Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ et al. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. *Leuk Res* 2013; 37(8): 911-916.

Verstovsek S, Gotlib J, Gupta V, Atallah E, Mascarenhas J, Quintas-Cardama A et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes. *Onco Targets Ther* 2013; 7: 13-21.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 799-807.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2013; 161(4): 508-516.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013; 98(12): 1865-1871.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit primär der Festlegung des G-BA [11]. Unter BSC versteht der pU – im Einklang mit der Interpretation des G-BA – jedwede Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der G-BA fordert darüber hinaus, dass für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit primärer Myelofibrose oder Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose die Voraussetzungen zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zu prüfen sind. Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzige Therapie mit kurativer Zielsetzung im Anwendungsgebiet dar. Der G-BA betrachtet Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommt, daher nicht als Zielpopulation für die symptomatische Behandlung mit Ruxolitinib. Der pU macht diesbezüglich keine Angaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Festlegung des G-BA gefolgt. Die Eignung der Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation wird im Rahmen der Dossierbewertung überprüft.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu BSC bei der Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu untersuchen.

Die Fragestellung wird für die Nutzenbewertung ergänzt und den Einschlusskriterien des pU nur teilweise gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Patientenpopulation

Die vom pU eingeschlossene Patientenpopulation entspricht der Fachinformation von Ruxolitinib [5]. Wie in Abschnitt 2.7.1 bereits beschrieben ist gemäß G-BA für die vorliegende Fragestellung zusätzlich zu prüfen, ob die Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommen, da diese Patienten nicht als Zielpopulation für die

symptomatische Behandlung mit Ruxolitinib betrachtet werden [11]. Der pU geht auf diese Einschränkung bei der Definition der Einschlusskriterien zur Patientenpopulation nicht näher ein. Die Eignung der Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation wird im Rahmen der Nutzenbewertung überprüft.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

Studiendauer

Der pU nimmt keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer vor. Eine Begründung für die fehlende Einschränkung liefert er nicht. Da die mediane Überlebensdauer der Zielpopulation bei mindestens 27 Monaten liegt [12] und zudem in der Fachinformation eine Überprüfung des Nutzens der Behandlung mit Ruxolitinib nach 6 Monaten empfohlen wird [5], wird insgesamt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten als sinnvoll für den Einschluss in die Nutzenbewertung erachtet.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive CONSORT-Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation weitgehend aus. Die in Tabelle 6 dargestellten Patientencharakteristika weichen daher von denjenigen in Modul 4, Tabelle 4-10 nur geringfügig ab. Beispielsweise wurden Angaben zur Zeit seit Diagnose der Erkrankung ergänzt.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU zur Validität von Endpunkten, die in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkte eingestuft werden, werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in den genannten Abschnitten beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU gibt an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der 2 identifizierten Studien aufgrund unterschiedlicher Komparatoren und Patientenpopulationen nicht erfolgen konnte. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Demzufolge sind keine Angaben zu der Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen im Dossier enthalten.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen im Rahmen metaanalytischer Untersuchungen durchgeführt werden konnten, da im Dossier keine Meta-Analysen durchgeführt wurden. Stattdessen beschreibt der pU Sensitivitätsanalysen, die auf Einzelstudienebene vorgenommen wurden. Dieser Methodik wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Die gewählte Methodik wurde hinreichend genau beschrieben. Allerdings verwendet der pU für binäre Endpunkte als Effektmaß für die

Interaktionstests das Odds Ratio. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert jedoch auf dem Effektmaß relatives Risiko. Daher wurden die Subgruppenanalysen unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet.

Der pU stellt in Modul 4 Subgruppenanalysen zu lediglich 2 Endpunkten dar. Dies begründet er mit der Gefahr von zufällig statistisch signifikanten Ergebnissen aufgrund von multiplen Testen. Es ist richtig, dass bei multiplen Testen vermehrt statistisch signifikante Effekte auftreten können. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten darf allerdings nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind.

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (\leq / $>$ 65 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Milzvolumen zu Studienbeginn (\leq Median / $>$ Median)
- tastbare Milzlänge zu Studienbeginn (\leq / $>$ 10 cm)
- Myelofibrose-Subtyp (PMF, PET-MF, PPV-MF)
- JAK2V617F-Mutation (ja / nein)
- Risikogruppen (Intermediär-Risiko 2 / Hochrisiko)

In dem Dossier wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über die Parameter zur Beurteilung der Splenomegalie in die Nutzenbewertung ein (Milzvolumen zu Studienbeginn und tastbare Milzlänge zu Studienbeginn). Die Subgruppenmerkmale Myelofibrose-Subtyp, JAK2V617F-Mutation sowie Risikogruppe werden in der vorliegenden Indikation ebenfalls als relevant betrachtet und entsprechende Subgruppenanalysen in die Bewertung eingeschlossen. Zwar sollen gemäß Dossievorlage auch Ländereffekte als mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigt werden, allerdings hätte eine Effektmodifikation hinsichtlich des in der Studie gewählten Subgruppenmerkmals Land (USA bzw. Kanada / Australien) keine Auswirkungen auf den deutschen Versorgungskontext und wird daher nicht weiter betrachtet.

Insgesamt begründet der pU die Auswahl der Subgruppenmerkmale und die entsprechenden Trennwerte im Dossier nicht. Alle Subgruppenmerkmale und auch Trennwerte waren jedoch in der Studie a priori spezifiziert, sodass nicht von einer ergebnisgesteuerten Auswahl auszugehen ist. Für die ausgewählten Subgruppenmerkmale werden die vom pU gewählten Trennwerte für die Nutzenbewertung akzeptiert.

Darüber hinaus betrachtet der pU die Subgruppenmerkmale Hautfarbe, Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid und Ruxolitinib-Anfangsdosis. Da es keine Hinweise darauf gibt, dass es sich dabei um potenziell relevante Effektmodifikatoren handelt und der pU deren Auswahl auch nicht begründet, werden diese Subgruppenmerkmale in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib enthält 2 randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Ruxolitinib mit BSC (COMFORT-I) bzw. von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (COMFORT-II).

Für die COMFORT-I-Studie wird der Einschätzung des pU zur Relevanz gefolgt.

Dem Einschluss der COMFORT-II-Studie wird aufgrund des durchgeführten Vergleichs und der damit nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Bei der COMFORT-II-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie mit einer primären Studiendauer von 48 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose mit Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil eingeschlossen, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Die Population unterscheidet sich von derjenigen in der COMFORT-I-Studie, in der Patienten eingeschlossen wurden, die refraktär, resistent oder intolerant gegenüber (allen) anderen Therapieoptionen waren (siehe Tabelle 4). Die COMFORT-II-Studie verglich Ruxolitinib mit der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie (best available therapy [BAT]). Bei der Auswahl der eingesetzten Arzneimittel war der Prüfarzt nicht eingeschränkt und es waren auch Wirkstoffkombinationen, Therapiewechsel oder eine Nichtbehandlung möglich. In beiden Studienarmen war eine symptomlindernde Hintergrundtherapie erlaubt. Tabelle 16 stellt die Interventionscharakteristika der COMFORT-II Studie dar.

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in der COMFORT-II Studie

| Studie | Intervention | Vergleich | Begleitmedikation |
|--|--|--|---|
| COMFORT-II | Ruxolitinib entsprechend der Thrombozytenzahl (N = 146): > 200.000/ μ l: Anfangsdosis 20 mg (\cong 4 Tabletten) 2-mal täglich; \geq 100.000 bis \leq 200.000/ μ l: Anfangsdosis 15 mg (\cong 3 Tabletten) 2-mal täglich. Dosisanpassungen aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit waren erlaubt. Maximaldosis: 25 mg 2-mal täglich | BAT nach Ermessen des Prüfarztes; Kombinationen, Therapiewechsel und Nichtbehandlung waren erlaubt (N = 73) <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Medikation (n = 24) ▪ Medikation (n = 49^a) <ul style="list-style-type: none"> □ Hydroxyurea (n = 34) □ Anagrelid (n = 4) □ Cytarabin (n = 2) □ Glukokortikoide (n = 12) □ Epoietin-α (n = 5) □ Thalidomid (n = 3) □ Lenalidomid (n = 2) □ Mercaptopurin (n = 3) □ Thioguanin (n = 1) □ Danazol (n = 3) □ Interferon-α (n = 3) □ Melphalan (n = 2) □ Acetylsalicylsäure (n = 2) □ Colchicin (n = 1) | In beiden Studienarmen war eine umfangreiche Begleitmedikation im Sinne einer BSC ^b erlaubt (z. B. Opioide, andere Analgetika, Antibiotika, Antihistaminika, Laxantien, Anti-thrombotika). Die zeitgleiche Behandlung mit folgenden Arzneimitteln war nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden ▪ Hydroxyurea, Interferon, Thalidomid, Busulfan, Lenalidomid oder Anagrelid im Ruxolitinib + BSC-Arm ▪ potente CYP3A4-Induktoren (z. B. Johanniskraut) |
| <p>a: Manche Patienten erhielten mehrere Medikamente</p> <p>b: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BAT: beste verfügbare Therapie (best available therapy); BSC: best supportive care; CYP3A4: Isoenzym Cytochrom P₄₅₀ 3A4</p> | | | |

Wie Tabelle 16 zeigt, fand in der COMFORT-II-Studie kein Vergleich zwischen Ruxolitinib und BSC statt, sondern ein Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (BAT). Bei der BAT ist nicht von BSC auszugehen, da die BAT überwiegend aus Medikamenten bestand, mit denen eine Krankheitsmodifikation angestrebt werden soll (z. B. anti-neoplastische Arzneimittel wie Hydroxyurea oder Anagrelid). Eine BSC ist laut G-BA aber definiert als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Arzneimittel mit einem anti-neoplastischen Wirkprinzip können nicht in allen Fällen der BSC zugeordnet werden [13-15]. Der pU folgt zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, zieht aber trotzdem die COMFORT-II-Studie für seine Nutzenbewertung heran. Er begründet nicht, aus welchem Grund eine Studie mit BAT als Kontrollgruppe sich hierfür eignet.

Im BAT-Arm der COMFORT-II-Studie wurden beispielsweise bei ca. 50 % der Patienten die anti-neoplastischen Arzneimittel Hydroxyurea bzw. Anagrelid eingesetzt. Es ist unklar, wie sich der Einsatz der anti-neoplastischen Substanzen auf patientenrelevante Endpunkte im

vorliegenden Indikationsgebiet auswirkt. So gibt es beispielsweise zu Hydroxyurea in der vorliegenden Indikation generell nur wenig publizierte Daten [16]. Zwar sprechen Beobachtungsstudien dafür, dass die Progression der Erkrankung durch den Einsatz von Hydroxyurea verlangsamt sowie die Symptomatik der Erkrankung zeitweise verbessert werden könnte [17,18]. Allerdings können diese Substanzen auch bedeutsame Nebenwirkungen verursachen (z. B. Knochenmarkdepression als dosislimitierende Toxizität, gastrointestinale Nebenwirkungen [16,18,19]). Der pU beschreibt selbst in Modul 3A, dass eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die bis dato eingesetzten Therapieoptionen in der vorliegenden Indikation keine randomisierte kontrollierte Studie oder prospektive Kohortenstudie vorliegt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Therapie der Myelofibrose belegen könnte [20,21].

Durch den Einsatz von krankheitsmodifizierenden Substanzen in der Kontrollgruppe der COMFORT-II-Studie können die Ergebnisse gegenüber dem Vergleich von Ruxolitinib mit BSC sowohl auf der Nutzen- als auch auf der Schadenseite verzerrt sein. Insgesamt kann die Richtung der Verzerrung nicht eingeschätzt werden, da keine verlässlichen Daten zur Wirksamkeit vorliegen und auch nachteilige Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

Zusätzlich zu der potenziellen Verzerrung der Therapieeffekte durch den Einsatz der krankheitsmodifizierenden Substanzen ergibt sich in der COMFORT-II-Studie das Problem, dass viele der im BAT-Arm eingesetzten Substanzen außerhalb ihres zugelassenen Indikationsgebietes eingesetzt wurden [19,22-26]. Dies kann ebenfalls zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens führen.

Zusammenfassend wird die COMFORT-II-Studie aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) sowie dem Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib ist einzig die COMFORT-I-Studie. Das Studiendesign und die Population der COMFORT-I-Studie sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

Um beurteilen zu können, ob es sich bei der im Placebo + BSC-Arm eingesetzten Hintergrundtherapie um eine BSC handelt, sind auch die explizit in der Studie ausgeschlossenen Arzneimittel zu berücksichtigen. Daher wurden entsprechende Angaben für die Nutzenbewertung ergänzt (siehe Tabelle 5).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum er die Ergebnisse der COMFORT-I-Studie für uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar hält. Er begründet dies damit, dass die Studie in den Ländern USA, Kanada und Australien durchgeführt wurde und überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen hat (ca. 90 %, siehe Tabelle 6).

Die Angaben des pU sind zwar nachvollziehbar, der pU legt allerdings keine konkreten Daten vor, die die uneingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse untermauern.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte bewertet der pU ebenfalls als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt bzw. als nicht verwertbar eingestuft. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden insgesamt wegen des insbesondere zum späten Auswertungszeitpunkt hohen Anteils an Patienten im BSC-Arm, die in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechselten, als hochverzerrt eingestuft. Aufgrund der großen Differenz von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen werden die Ergebnisse zu dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) als nicht valide bewertet, sodass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) wurde das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Auswertungszeitpunkt als hoch eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt als niedrig verzerrt bewertet. Das hohe Verzerrungspotenzial ist dadurch begründet, dass im Placebo + BSC-Arm deutlich mehr Patienten aufgrund von fehlenden Werten als Non-Responder klassifiziert wurden (Ruxolitinib + BSC-Arm: 24 Patienten, Placebo + BSC-Arm: 49 Patienten). Da unklar ist, ob unter den so klassifizierten Non-Respondern nicht doch ggf. Responder waren, ist hier nicht von einer konservativen Ersetzungsstrategie auszugehen, sodass der Ruxolitinib + BSC-Arm ggf. bevorteilt wird. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde für die Nutzenbewertung untersucht, ob abweichende Szenarien zur Ersetzung fehlender Werte den deutlich signifikanten Therapieeffekt zugunsten von Ruxolitinib wesentlich infrage stellen.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse verschiedener Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$).

Tabelle 17: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Ruxolitinib + BSC | | Placebo + BSC | | Ruxolitinib vs. BSC |
|---|-------------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| COMFORT-I | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| MFSAF v2.0 ^a (Hauptanalyse) | 148 | 68 (45,9) | 152 | 8 (5,3) | 8,7 [4,3; 17,5]; < 0,001 ^b |
| MFSAF v2.0 ^a (Sensitivitätsanalyse 1 ^c) | 155 | 68 (43,9) | 154 | 8 (5,2) | 8,4 [4,2; 17,0]; < 0,001 ^b |
| MFSAF v2.0 ^a (Sensitivitätsanalyse 2 ^e) | 131 | 68 (51,9) | 105 | 8 (7,6) | 6,8 [3,43; 13,53]; < 0,001 ^d |
| MFSAF v2.0 ^a (Sensitivitätsanalyse 3 ^f) | 155 | 68 (43,9) | 154 | 33 (21,4) | 2,05 [1,35; 3,10] ^g ; < 0,001 |
| MFSAF v2.0 ^a (Sensitivitätsanalyse 4 ^h) | 155 | 70 ⁱ (45,2) | 154 | 12 ⁱ (7,8) | 5,91 [2,96; 11,82] ^g ; < 0,001 |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$. Der TSS erfasst die folgenden Myelofibrose-typischen Symptome: Bauchbeschwerden, Schmerzen linksseitig unter den Rippen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Muskel- und Knochenschmerzen.</p> <p>b: Berechnung des p-Wertes mithilfe des Chi-Quadrat-Tests.</p> <p>c: Patienten ohne TSS-Bestimmung zu Studienbeginn wurden als Non-Responder in der Auswertung berücksichtigt (Sensitivitätsanalyse des pU).</p> <p>d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [6]).</p> <p>e: Eigene Berechnung: Observed-Case-Analyse, d. h. Patienten mit fehlenden Werten wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>f: Eigene Berechnung: Der differenzielle Anteil von Patienten mit fehlenden Werten in der Placebogruppe (n = 25) wurde als Responder gewertet.</p> <p>g: Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in Higgins 2008 [27]) angepasst.</p> <p>h: Eigene Berechnung: Fehlende Werte wurden in beiden Gruppen gemäß der beobachteten Response-Rate in der Placebogruppe ersetzt.</p> <p>i: Zahlen wurden gerundet.</p> <p>BSC: best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score</p> | | | | | |

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen, dass der resultierende Effekt in seiner Größenordnung durch den ungleichen Anteil fehlender Werte in beiden Gruppen nicht wesentlich infrage gestellt wird. Selbst die Analyse, in der der differenzielle Anteil von Patienten mit fehlenden Werten in der Placebogruppe als Responder gewertet wurde (Sensitivitätsanalyse 3 in Tabelle 17), zeigt noch einen Effekt beträchtlichen Ausmaßes zugunsten von Ruxolitinib. Dies führt insgesamt dazu, dass trotz des hohen Verzerrungs-

potenzials die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt nicht herabgestuft wird. Es können folglich weiterhin Hinweise auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt abgeleitet werden.

Da die vom pU betrachteten Endpunkte Reduktion der Milzgröße, leukämiefreies Überleben und Veränderung des ECOG-Performance-Status nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UE, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird. Die Endpunkte Abbruch wegen UE, schwerwiegende UE sowie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) werden in Übereinstimmung mit der Bewertung des pU als niedrig verzerrt eingestuft. Zwar wurden die unerwünschten Ereignisse von Patienten mit Therapiewechsel (vom Placebo- in den Ruxolitinib + BSC-Arm) nur bis zum Zeitpunkt des Wechsels in der Auswertung berücksichtigt (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.7.2.4.3). Die medianen Beobachtungszeiten unterscheiden sich allerdings zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Primäranalyse nicht maßgeblich (Ruxolitinib + BSC: 236 Tage, Placebo + BSC: 211 Tage), sodass weiterhin von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte leukämische Transformation, Anämie (SUE), Blutungen (SMQ) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und als niedrig eingestuft (zur Begründung siehe Kommentar zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der COMFORT-I-Studie in Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte und Analysen, die der pU in seinem Dossier heranzieht, hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Er wurde in der COMFORT-I-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten erhoben. Für das Gesamtüberleben wurden über die Primäranalyse hinaus weitere Auswertungszeitpunkte herangezogen (siehe Kommentar zum Studienverlauf in diesem Abschnitt).

Morbidität

- Reduktion der Milzgröße: nicht eingeschlossen

Der pU betrachtet die Milzgröße als unmittelbar patientenrelevant. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. In der Nutzenbewertung wird die Reduktion der Milzgröße als Surrogatparameter betrachtet und aufgrund des fehlenden Nachweises der Surrogatvalidität nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$):

Die durch die Myelofibrose verursachten Symptome wurden in der COMFORT-I-Studie mittels des modifizierten MFSAF v2.0 (Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 2.0) quantitativ erfasst. Der pU selbst benennt diesen Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik“. Die modifizierte Version des MFSAF v2.0 basiert auf der ersten Version des Fragebogens, der ursprünglich 20 Items umfasste und der neben den Symptomen der Erkrankung zusätzlich auch die Lebensqualität erfasste [28]. Die Validierung der in der COMFORT-I-Studie eingesetzten, modifizierten Version wurde innerhalb der Studie selbst vorgenommen und wird vom pU durch die Vorlage eines Evidenzdossiers umfassend dokumentiert [29]. Diese Validierung wird für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert und der Fragebogen als valides Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome herangezogen.

In der COMFORT-I-Studie wurden die folgenden Symptome dabei mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs täglich bis zur Woche 24 abgefragt: Bauchbeschwerden, Schmerzen linksseitig unter den Rippen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Muskel- und Knochenschmerzen sowie Inaktivität. Diese Symptome sowie die daraus resultierende Einschränkung der Aktivität werden mit 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich) bewertet. Der pU präsentiert im Dossier folgende 2 Auswertungen:

Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Total Symptom Score (TSS) um $\geq 50\%$ nach 24 Wochen. Der Gesamtscore (TSS) ergibt sich durch Addition von 6 der 7 Einzelscores und kann einen Wert von 0 bis 60 annehmen. Das Item „Inaktivität“ wurde in Absprache mit der FDA (Food and Drug Administration) nicht als Symptom gewertet, da die Inaktivität per se kein Symptom darstellt sondern Folge der eigentlichen Symptome ist [29]. Es ist deshalb nicht Bestandteil des Total Symptom Score. Patienten ohne TSS-Bestimmung nach 24 Wochen, Studienabbrecher und Patienten, die bereits vor der Primäranalyse vom Placebo + BSC-Arm in den Ruxolitinib + BSC-Arm gewechselt sind, wurden als Non-Responder ausgewertet. Das Responsekriterium (Verbesserung $\geq 50\%$) definiert der pU a priori im Studienprotokoll und validiert es empirisch mithilfe eines ankerbasierten Verfahrens im Rahmen der COMFORT-I-Studie (Anker: Patient Global Impression of Change [PGIC]) [29]. Dieses Responsekriterium sowie die darauf basierende

Responderanalyse werden für die Untersuchung eines Zusatznutzens von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) herangezogen.

Prozentuale bzw. absolute Veränderungen der Einzelsymptome sowie des TSS gegenüber Studienbeginn nach 24 Wochen. Diese Auswertung ist grundsätzlich adäquat. Der pU berücksichtigt dabei allerdings nur diejenigen Patienten, für die ausgefüllte Fragebögen zu Studienbeginn bzw. zum Auswertungszeitpunkt vorliegen. Zum Zeitpunkt der Analyse liegen im Ruxolitinib + BSC-Arm Ergebnisse für 84,5 % der randomisierten Patienten vor; im Placebo + BSC-Arm flossen hingegen nur 68,2 % der Patienten in die Auswertung ein. Damit beträgt die Differenz des Anteils der Patienten mit fehlenden Werten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ca. 16 %. Eine Ersetzungsstrategie für fehlende Werte nimmt der pU in seinem Dossier und auch in weiteren vorliegenden Unterlagen nicht vor. Insgesamt können diese Analysen wegen des hohen Unterschieds an ausgewerteten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen und der damit verbundenen potenziellen Verzerrung nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Auf die separate Darstellung der Einzelsymptome in der Nutzenbewertung wird daher verzichtet.

- leukämiefreies Überleben: nicht eingeschlossen.

Bei dem leukämiefreien Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod durch jedwede Ursache und leukämische Transformation zusammensetzt. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Ereignisse deutlich in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für die betroffenen Patienten, sodass eine gemeinsame Auswertung vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll ist. Die einzelnen Ereignisse werden jedoch jeweils separat als patientenrelevant erachtet und in den Endpunkten Gesamtüberleben und leukämische Transformation berücksichtigt (siehe jeweilige Kommentierung in diesem Abschnitt).

- Veränderung des ECOG-Performance-Status: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Veränderung des ECOG-Performance-Status (ECOG PS) gegenüber Studienbeginn stellt aus Sicht des pU einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Den ECOG PS sieht der pU als etabliertes Messinstrument, das den Gesundheitsstatus des Patienten sowie seine Fähigkeit, ein selbstbestimmtes Leben zu führen, direkt messen kann. Eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des ECOG PS war definiert als eine Abnahme bzw. Zunahme des Wertes zu Studienbeginn um ≥ 1 .

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der ECOG PS ist eine unspezifische Skala, die kein Messinstrument mit definierten Fragen darstellt. Zudem wird sie durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst beurteilt. Die Eignung des ECOG PS als patientenrelevanter Endpunkt ist der vom pU vorgelegten Literatur nicht zu entnehmen. Oken und Kollegen charakterisieren lediglich die Einteilung des ECOG PS in verschiedene Funktionsstatus und stellen den ECOG PS dem Karnofsky-Index gegenüber, der ebenfalls eine Einteilung von onkologischen Patienten hinsichtlich ihrer symptombezogenen

Einschränkung der Aktivität und Selbstversorgung ermöglicht [30]. Auch der vom pU zitierten Nutzenbewertung des G-BA ist kein Hinweis aus die Patientenrelevanz des Endpunkts zu entnehmen [31]. Der pU macht somit keine hinreichenden Angaben zur Validität des ECOG PS als Messinstrument eines patientenrelevanten Endpunkts. Ebenso begründet der pU nicht die Validität des eingesetzten Responsekriteriums von 1 Punkt.

- EORTC QLQ-C30 (Symptomatik); gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30: eingeschlossen.

Eine ausführliche Beschreibung des EORTC QLQ-C30 erfolgt nachfolgend im Rahmen des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität). Der pU zieht die Symptomskalen dieses Instruments nicht zur Untersuchung der Symptomatik heran und begründet dies nicht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden grundsätzlich für den Endpunkt Symptomatik als valide und die Ergebnisse im Prinzip als relevant angesehen [32].

Der Umgang mit den vom pU in der Nutzenbewertung konkret vorgelegten Analysen wird ebenfalls nachfolgend im Rahmen des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität); gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Im Dossier wird die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 berichtet. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) [32]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Die Funktionsskalen ordnet der pU unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU legt eine Auswertung der mittleren Änderung der einzelnen Skalen (zu Symptomatik und Lebensqualität) nach 24 Wochen gegenüber Studienbeginn vor. Diese Auswertung ist grundsätzlich adäquat. Er berücksichtigt dabei allerdings nur diejenigen Patienten, für die ausgefüllte Fragebögen zu Studienbeginn und zum Auswertungszeitpunkt (24 Wochen) vorliegen. Zu diesem Zeitpunkt liegen im Ruxolitinib + BSC-Arm Ergebnisse für 87,1 % bis 88,4 % der randomisierten Patienten vor; im Placebo + BSC-Arm flossen hingegen 66,9 % bis 69,5 % der Patienten in die Auswertung ein. Damit beträgt die Differenz der Anteile der Patienten mit fehlenden Werten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ca. 20 %. Eine

Ersetzungsstrategie für fehlende Werte nimmt der pU in seinem Dossier und auch in weiteren vorliegenden Unterlagen nicht vor.

Insgesamt können diese Analysen wegen des hohen Unterschieds an fehlenden Werten zwischen den Behandlungsgruppen und der damit verbundenen potenziellen Verzerrung nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

- weitere Endpunkte zur Erfassung der Lebensqualität bzw. zur Erhebung von Symptomen: nicht eingeschlossen

In der COMFORT-I-Studie wurden zur Validierung des MFSAF v2.0 weitere Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bzw. zur Erhebung von Symptomen untersucht (PROMIS Fatigue Scale, Patient Global Impression of Change [PGIC], PROMIS Health Assessment Questionnaire sowie der Brief Pain Inventory Questionnaire). Die Relevanz für die Nutzenbewertung dieser Endpunkte wurde jedoch nicht weiter untersucht, da jeweils keine adäquaten Auswertungen vorlagen: Bei der Auswertung der PROMIS Fatigue Scale und des PGIC zum Auswertungszeitpunkt 24 Wochen unterschied sich der Anteil der Patienten mit fehlenden Werten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe maßgeblich (ca. 20 %) und für den PROMIS Health Assessment Questionnaire sowie den Brief Pain Inventory Questionnaire fehlen aussagekräftige Auswertungen in den vorliegenden Unterlagen vollständig.

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet werden, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird lediglich ergänzen in Anhang A, Tabelle 21 dargestellt.

- schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bis 5): eingeschlossen
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: eingeschlossen
- unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: eingeschlossen
- häufige unerwünschte Ereignisse: teilweise eingeschlossen

Der pU bezieht diejenigen unerwünschten Ereignisse in seine Betrachtungen ein, die in der Studie bei $\geq 10\%$ der Patienten unter Behandlung mit Ruxolitinib aufgetreten sind (operationalisiert über MedDRA PT, siehe Modul 4, Tabelle 4-39). Er gibt an, diese zusätzlich nach Relevanz auszuwählen, es bleibt dabei jedoch unklar, nach welchen Kriterien er die Relevanz beurteilt. Es ist bei diesem Vorgehen auch nicht nachvollziehbar, warum er solche Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten unter Behandlung mit Placebo + BSC aufgetreten sind, nicht in seine Überlegungen einschließt, da bei der Betrachtung des Zusatznutzens auch der durch die zweckmäßige Vergleichstherapie verursachte Schaden relevant für die Bewertung ist. Der Auswahl des pU wird nicht gefolgt.

Für die vorliegende Bewertung wurden weitere, spezifische UE auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der COMFORT-I-Studie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Dabei wurde ebenfalls berücksichtigt, dass einige unerwünschte Ereignisse, die sich ggf. durch einen deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auszeichnen (z. B. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [SOC], Pruritus [PT], nächtliche Schweißausbrüche [PT]), aufgrund der umfangreichen Erfassung von Symptomen der Grunderkrankung nicht sinnvoll auswertbar waren (siehe Abschnitt 2.4.2 und Kommentar zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der COMFORT-I-Studie in diesem Abschnitt).

Für die Nutzenbewertung werden folgende spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

- Anämie (SUE)
Anämien treten unter Behandlung mit Ruxolitinib + BSC deutlich häufiger auf als im Vergleichsarm (siehe Tabelle 21). Es handelt sich dabei jedoch prinzipiell um einen Laborparameter und das alleinige Absinken des Hämoglobinspiegels ist für den Patienten nicht unmittelbar relevant. Für die vorliegende Bewertung wurden daher nur diejenigen Anämien betrachtet, die in der Studie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden.
- Blutungen (SMQ)
Thrombozytopenien treten unter Behandlung mit Ruxolitinib + BSC deutlich häufiger auf als im Vergleichsarm (siehe Tabelle 21). Es handelt sich jedoch auch hier um einen Laborparameter, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Das patientenrelevante Konzept zur Abbildung einer Thrombozytopenie sind Blutungen. Für das Konzept Blutungen liegt zwar in Modul 4 des Dossiers keine adäquate Auswertung vor, allerdings ist aus den Zulassungsunterlagen eine Auswertung der SMQ Blutungen verfügbar, die eine Beurteilung patientenrelevanter Blutungsereignisse ermöglicht. Diese Auswertung wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
Für die Nutzenbewertung wurde zusätzlich die SOC Erkrankungen des Nervensystems berücksichtigt, da sich hier ein relevanter Gruppenunterschied zeigte und die Betrachtung der einzelnen, häufig auftretenden Ereignisse (z. B. Schwindel, Kopfschmerz) zu der Annahme führt, dass diese Auswertung wahrscheinlich nicht durch die Erfassung von Symptomen der Grunderkrankung maßgeblich verzerrt wird.

Zusätzlich berücksichtigte Endpunkte

- leukämische Transformation: eingeschlossen

Das Auftreten einer akuten Leukämie stellt für die betroffenen Patienten eine schwere Folgekomplikation der Erkrankung dar und führt unbehandelt meist innerhalb weniger

Monate zum Tod [16,33]. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolgs hinsichtlich des Auftretens dieser schweren Folgekomplikation und ist somit für die Nutzenbewertung relevant. Die Bedeutung des Endpunkts sieht auch der pU, jedoch wird der kombinierten Auswertung zusammen mit dem Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung nicht gefolgt (siehe Begründung in diesem Abschnitt weiter oben).

In der COMFORT-I-Studie wird die leukämische Transformation definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 8 Wochen bzw. der Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$. Die genannten Werte entsprechen international konsentierten Diagnosekriterien, sodass die verfügbare Operationalisierung für die Nutzenbewertung akzeptiert wird [34].

Kommentar zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der COMFORT-I-Studie

In Anhang C (Tabelle 21, Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24) sind die jeweiligen UE-Gesamtraten sowie die in den Studien am häufigsten aufgetretenen UE, SUE, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbrüche wegen UE dargestellt.

Betrachtet man die dort aufgeführten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der MedDRA Preferred Terms, so wird ersichtlich, dass bei deren Auswertung auch umfangreich Symptome der Grunderkrankung Myelofibrose erfasst wurden. Die Myelofibrose zeichnet sich insbesondere durch belastende Symptome wie Juckreiz, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Fatigue, Knochenschmerzen, Gewichtsverlust und Oberbauchbeschwerden aus [12,28,35]. Der pU selbst beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.8, dass sich die unerwünschten Ereignisse „sowohl aus Nebenwirkungen der Therapie als auch aus den Symptomen der Grunderkrankung sowie unabhängigen Ereignissen zusammensetzen“.

Ziel der vorliegenden Bewertung ist es, die tatsächlichen Nebenwirkungen von Intervention und Komparator zu beurteilen, um daraus einen geringeren oder größeren Schaden bzw. eine Vergleichbarkeit hinsichtlich des Schadens ableiten zu können. Werden bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse umfangreich zusätzlich Krankheitssymptome erfasst, so kann dies zu einem verzerrten Bild der durch die Intervention bzw. den Komparator verursachten Nebenwirkungen führen. Dies ist insbesondere dann kritisch, wenn die entsprechenden Symptome durch die eingesetzte Intervention vermindert werden sollen und die Vermeidung der Symptome bereits als Nutzenendpunkte erhoben wurden. In einem solchen Fall fließen die Ereignisse zum Nutzen ggf. doppelt in die Abwägung ein (einmal als Nutzenendpunkte und einmal als Teil der Schadenendpunkte).

In der COMFORT-I-Studie wurden innerhalb der UE-Auswertungen auch solche krankheitsspezifischen Symptome erfasst, die bereits durch den Nutzenendpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden (z. B. Abdominalschmerz, nächtliche Schweißausbrüche, Juckreiz [PT: Pruritus]).

Da sich bei dem Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) ein deutlich ausgeprägter statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ruxolitinib zeigt, ist folglich zu erwarten, dass bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse im Ruxolitinib + BSC-Arm auch weniger Ereignisse erfasst wurden, die sich durch die krankheitsbedingte Symptomatik ergeben. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Komparator-Arm wäre damit systematisch benachteiligt. Dies wird beispielsweise bei Betrachtung der Ergebnisse zum Abdominalschmerz besonders deutlich: Hier treten unter einer Therapie mit Ruxolitinib + BSC deutlich weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter einer Therapie mit Placebo + BSC (Ruxolitinib + BSC 10,3 % vs. Placebo + BSC 41,1 %, siehe Tabelle 21). Auf der Nutzenseite wird dieses Konzept innerhalb des MFSAF v2.0 insbesondere durch die Berücksichtigung der Symptome Bauchbeschwerden und Schmerzen linksseitig unter den Rippen abgebildet. Hier zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil von Ruxolitinib (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die geringere Rate an unerwünschten Ereignissen unter Ruxolitinib + BSC kann daher nicht als geringerer Schaden interpretiert werden, sondern wird zumindest teilweise durch den positiven Effekt von Ruxolitinib auf der Nutzenseite verursacht.

Bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse wäre es folglich insgesamt sinnvoll, keine Ereignisse zu berücksichtigen, die bereits durch spezifische erhobene Endpunkte zur Morbidität (MFSAF v2.0 [Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$]) erfasst wurden, um eine möglichst unverfälschte Aussage über die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen treffen zu können.

Da entsprechende Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht vorlagen, sind die Ergebnisse, die sich aus den UE-Gesamtraten ergeben insgesamt nicht interpretierbar.

Die unerwünschten Ereignisse Anämie (SUE) und Blutungen (SMQ) gehören zwar ebenfalls zum klinischen Bild der Myelofibrose [12], sie werden in der vorliegenden Konstellation jedoch als Nebenwirkungen einer Therapie mit Ruxolitinib eingestuft. Dies ist wie folgt begründet:

Obwohl die Symptomatik der Myelofibrose durch Ruxolitinib günstig beeinflusst wird, treten im Ruxolitinib + BSC-Arm mehr Anämien und Thrombozytopenien (die zu Blutungen führen können) auf als im Placebo + BSC-Arm. Das vermehrte Auftreten von Blutbildveränderungen lässt sich durch den Wirkmechanismus von Ruxolitinib erklären. Ruxolitinib hemmt spezifisch die Januskinasen 1 und 2, die an der Regulation der Hämatopoese beteiligt sind [36,37]. Zusammenfassend werden die Anämie (SUE) und Blutungen (SMQ) wegen der Richtung des Effekts trotz ihrer Überlappung mit den Grundsymptomen der Myelofibrose als Nebenwirkungen bewertet, die für eine möglichst umfängliche Beurteilung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zu BSC notwendig sind.

Kommentar zum Studienverlauf (Auswertungszeitpunkte)

Die Primäranalyse der COMFORT-I-Studie wurde am 02.11.2010 durchgeführt, nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50 % der Patienten 36 Wochen behandelt worden waren (bzw. die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben). Patienten mit einer Zunahme des Milzvolumens $\geq 25\%$ konnten bereits vor der Primäranalyse entblindet werden und zur offenen Ruxolitinib-Therapie wechseln; vor Woche 24 musste zusätzlich eine definierte Symptom-Verschlechterung vorliegen. Dieser Wechsel wurde von 36 Patienten (23,8 %) im Placebo + BSC-Arm durchgeführt. Davon wechselten 16 Patienten (10,6 %) wegen einer Milzvergrößerung mit Symptom-Verschlechterung innerhalb der ersten 24 Behandlungswochen. Weitere 37 Patienten hatten die Studie bis zur Primäranalyse abgebrochen (z. B. aufgrund von Tod oder unerwünschten Ereignissen). Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse noch 134 Patienten (86,5 %) im Ruxolitinib + BSC-Arm mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation behandelt, während dies nur noch für 78 Patienten (50,6 %) im Placebo + BSC-Arm der Fall war. Die mediane Beobachtungszeit bis zur Primäranalyse betrug 236 Tage im Ruxolitinib + BSC-Arm und 211 Tage im Placebo + BSC-Arm. Nach der Primäranalyse wurden alle Patienten entblindet und konnten (bei adäquaten Laborparametern) in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechseln.

Eine 3-Jahres-Auswertung erfolgte am 25.01.2013, nachdem alle Patienten mindestens 144 Wochen behandelt worden waren. Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 77 Patienten (49,7 %) der Patienten im Ruxolitinib + BSC-Arm weiterhin mit Ruxolitinib behandelt. In der Placebogruppe hatten dagegen alle Patienten die Studie entweder abgebrochen (26,0 %) oder waren in den Ruxolitinib + BSC-Arm der Studie gewechselt (72,1 %). Gemäß den Angaben des pU betrug die mediane Behandlungsdauer zu diesem Auswertungszeitpunkt 144,6 Wochen unter Therapie mit Ruxolitinib im Vergleich zu 37,1 Wochen unter der Therapie mit Placebo.

Um Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie erheben zu können wurde die Studiendauer mit Amendment 4 des Studienprotokolls auf 5 Jahre verlängert. Die Studie wird voraussichtlich 2015 beendet.

Für alle als bewertungsrelevant angesehenen Endpunkte waren Daten in den vorliegenden Unterlagen verfügbar, wobei sich die Auswertungszeitpunkte und Analysearten je nach Endpunkt voneinander unterscheiden. Für die Endpunkte MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) und EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) lagen jeweils Daten für beide Behandlungsgruppen bis zur Woche 24 vor, wobei die Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 aufgrund der in der Auswertung unberücksichtigt gebliebenen Patienten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. In die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse (inklusive dem Endpunkt leukämische Transformation) flossen die Daten bis zum ersten Datenschnitt vom 02.11.2010 ein (Primäranalyse). Die unerwünschten Ereignisse der Patienten, die vor Erreichen der Primäranalyse vom Placebo + BSC-Arm in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechselten, wurden jedoch nur bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels in der Auswertung

berücksichtigt. Für die genannten Endpunkte lagen keine Ergebnisse zu späteren Auswertungszeitpunkten vor, die einen randomisierten Gruppenvergleich ermöglicht hätten. Für das Gesamtüberleben lagen darüber hinaus auch Analysen zu späteren Auswertungszeitpunkten vor (letzter vorliegender Auswertungszeitpunkt 05.04.2013), die in der Nutzenbewertung zusätzlich berücksichtigt wurden, um ein umfassendes Bild in Bezug auf das Gesamtüberleben zu erhalten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten aus der Studie ausgeschlossen wurden und ein großer Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Primäranalyse noch nicht wesentlich länger als 36 Wochen in der Studie beobachtet wurde (siehe Zensierungen in Abbildung 2 in Anhang B). Es handelt sich bei den Analysen zum Gesamtüberleben um ITT-Auswertungen (d. h. Auswertung der Patienten gemäß randomisierter Intervention), bei denen der tatsächliche Therapieeffekt wegen des Anteils der Patienten die aus dem Placebo + BSC-Arm in den Ruxolitinib + BSC-Arm wechselten, eher unterschätzt wird. Die Kaplan-Meier-Kurven der 3-Jahres-Auswertung deuten trotz des Therapiewechsels einen Vorteil von Ruxolitinib an, der allerdings keine statistische Signifikanz erreicht. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der 3-Jahres-Auswertung zeigt dabei allerdings einige nicht erklärbare Auffälligkeiten (z. B. Plateauphasen in den Wochen 28 bis 36 in beiden Studienarmen oder einen plötzlichen Abfall der Kurve in der BSC-Gruppe in Woche 36 bis 48).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionstermen zur COMFORT-I-Studie in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 dar. Wo notwendig und soweit möglich, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagesicherheit der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, die zur Ableitung dieser Kategorien angewendet wird, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [7].

Der pU bezieht sich in seiner Beurteilung auf die 2 Studien COMFORT-I und COMFORT-II, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib als relevant ansieht. Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben, ist ausschließlich die COMFORT-I-Studie für die Nutzenbewertung relevant. Die Angaben des pU zur COMFORT-II-Studie werden daher nicht weiter kommentiert.

Der pU sieht die Aussagekraft der von ihm vorgelegten Unterlagen insgesamt als „hoch“ an. Dies begründet er damit, dass es sich bei der COMFORT-I-Studie um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt (entsprechend Evidenzstufe 1b), bei der von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Zudem schätzt der pU alle von ihm herangezogenen Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant ein und geht insgesamt von einer hohen Validität aus. Konkrete Angaben zur Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) macht der pU nicht.

Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt. In der Nutzenbewertung wurde die COMFORT-I-Studie auf Studienebene ebenfalls als potenziell niedrig verzerrt eingestuft, sodass auf Basis dieser Studie somit maximal die Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen möglich ist. Die Einschätzung des pU zur Validität und zum Verzerrungspotenzial der von ihm vorgelegten Endpunkte weicht jedoch teilweise von derjenigen in der Nutzenbewertung ab. Beim Gesamtüberleben und dem Endpunkt MFSAF v2.0 (Symptomatik der Myelofibrose, Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$) wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2) und einige der vom pU vorgelegten Endpunkte wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial wird regulär ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, es sei denn endpunktspezifische Gründe sprechen gegen eine Herabstufung der Ergebnissicherheit. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist den Abschnitten 2.3.2 und 2.4.2 zu entnehmen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet in der Gesamtschau für Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet diese Einschätzung mit dem aus seiner Sicht „klinisch bedeutenden, lang anhaltenden Rückgang der pathologischen Milzvergrößerung, der drastischen Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik hinsichtlich aller untersuchten Symptome, der deutlichen Senkung des Mortalitätsrisikos sowie der nachhaltigen Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ bei fehlendem Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Ruxolitinib. Die Einschätzung des pU beruht auf den beiden Studien COMFORT-I und COMFORT-II.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.3.2, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde ausschließlich die COMFORT-I-Studie herangezogen. Zudem wurde unter anderem die Splenomegalie nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet und daher nicht berücksichtigt. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden aus Mangel an verwertbaren Daten nicht herangezogen. Die Daten zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse konnten nicht sinnvoll interpretiert werden, da hier in großem Umfang auch Ereignisse erfasst wurden, die sich aus der Symptomatik der Grunderkrankung ergeben. Anhand des Gesamtüberlebens und der Symptomatik konnte ein Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens (beträchtlich) weicht dabei allerdings in der Gesamtschau nicht von der Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU ab.

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ruxolitinib ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt Splenomegalie. Er beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) allerdings nicht, warum aus seiner Sicht aus diesem Endpunkt Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können, da er den Endpunkt selbst als unmittelbar patientenrelevant betrachtet. In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers legt der pU einige Publikationen vor, um die unmittelbare Patientenrelevanz zu begründen [3,38-47].

Für die vorliegende Bewertung ergibt sich die Patientenrelevanz des Endpunkts Splenomegalie nicht unmittelbar, da der Endpunkt mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde. Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2 (Modul 4), dass eine Reduktion der Milzgröße die patientenrelevanten Endpunkte Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Überleben positiv beeinflussen könne. Damit charakterisiert der pU den Endpunkt selbst als klassischen Surrogatparameter und folglich wäre die Validität des Surrogats „Reduktion der Milzgröße“ für die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte nachzuweisen.

Surrogate werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurden [7]. Für die Surrogatvalidierung wird vorzugsweise eine Meta-Analyse von mehreren RCT mit ausreichender Ergebnissicherheit benötigt. In diesen Studien müssen sowohl das Surrogat als auch der klinische Endpunkt erhoben worden sein [7]. Entsprechende Auswertungen gehen aus den vom pU vorgelegten Publikationen allerdings nicht hervor. Einige Arbeiten dienen nicht der Surrogatvalidierung, sondern der Entwicklung oder Beschreibung von Prognose- bzw. Diagnoseinstrumenten [3,38,39,46]. In anderen Publikation wird lediglich beschrieben, dass die Splenomegalie teilweise mit der belastenden Symptomatik der Erkrankung [40-44,47] bzw. der Mortalität [45] assoziiert ist, was kein ausreichendes Kriterium für ein valides Surrogat ist.

Ergänzend zu den vorgelegten Publikationen wurde vom pU in einer Post-hoc-Analyse zur COMFORT-I-Studie untersucht, inwieweit die 3 abdominellen Symptome des MFSAF v2.0 (Oberbauchbeschwerden, Schmerzen unter den Rippen, Völlegefühl) mit der objektiv

gemessenen Milzgröße korrelieren (siehe Abbildung 1). Hier zeigt sich keine klare Korrelation zwischen einem Rückgang des Milzvolumens und der Besserung der Oberbauch-Symptome. Dies stellt die Eignung der Splenomegalie als Surrogatparameter zur Erfassung der eigentlich patientenrelevanten Krankheitssymptomatik zusätzlich infrage.

| Milzvolumen-Rückgang, n (%) | Besserung der Oberbauch Symptome | | Gesamt |
|--------------------------------|----------------------------------|------------|-----------|
| | < 50% | > 50% | |
| < 35% | 34 (51,5%) | 32 (48,5%) | 66 (100%) |
| ≥ 35% | 22 (36,7%) | 38 (63,3%) | 60 (100%) |

Quelle: CSR INCB 18424-351, Tabelle 22, Seite 119

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Veränderungen in den Symptomen des MFSAF v2.0 im Bereich des Oberbauchs und dem Milzvolumen nach Ansprechkategorien [48].

Es ist zu beachten, dass in der eingeschlossenen Studie COMFORT-I die eigentlich patientenrelevanten Endpunkte (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesamtüberleben) auch erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Vor diesem Hintergrund erscheint eine zusätzliche Betrachtung des Surrogatparameters Splenomegalie auch nicht notwendig.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dossier enthält einen Überblick über die Erkrankung, für deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel Ruxolitinib eingesetzt werden soll. Dabei werden auch Ursachen und Verlauf der Erkrankung beschrieben. Die vom pU beschriebene Zielpopulation ist laut Fach- und Gebrauchsinformation eine erwachsene Patientenpopulation mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose [5].

Die Beschreibung der Erkrankung erscheint vollständig. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe, für die die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass mit Ruxolitinib das erste und einzige Medikament Patienten mit Myelofibrose zur Verfügung steht.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Da der pU keine Informationen zur Prävalenz in Deutschland finden konnte, legt er Daten aus dem europäischen Raum vor. Der pU zitiert verschiedene Angaben zur Prävalenz der Myelofibrose aus 6 Quellen [49-54] (vgl. Tabelle 3-2 des Dossiers). Die EMA geht von einer Prävalenz der primären Myelofibrose von 1,7 Fällen pro 100 000 Einwohner aus [51]. Außerdem beziehen sich 3 der 6 genannten Quellen auf Orphanet. Von Orphanet werden für die Prävalenz in Europa unterschiedliche Angaben gemacht: 1 pro 100 000 Einwohner im Orphanet-Report 2013 [52]; 2,7 pro 100 000 Einwohner im Orphanet-Report 2011 [53]; 1 bis 9 pro 100 000 Einwohner auf der Orphanet-Website 2007 [54]. Die Daten von Orphanet beziehen sich ebenfalls auf die primäre Myelofibrose. Ein Literaturreview gibt die Prävalenz von Myelofibrose mit 0,5 bis 9 pro 100 000 Einwohner an, wobei der obere Wert der Spanne Orphanet entnommen ist [50]. Darüber hinaus wird in einer anderen Quelle die Prävalenz von Myelofibrose mit unter 1 pro 100 000 Einwohner angegeben [49].

Ausgehend von den oben genannten Quellen ergibt sich eine Spannweite der Prävalenz von 0,5 bis 9 pro 100 000 Einwohner. Darauf aufsetzend grenzt der pU die Spannweite weiter ein. Basierend auf einer Auswertung von Verschreibungsdaten von IMS Health zu Ruxolitinib im

Dezember 2013 – mit 1614 mit Ruxolitinib behandelten Patienten [55] – schätzt der pU die Prävalenz der Myelofibrose auf 4 bis 6 pro 100 000 Einwohner.

Ausgehend von einer Gesamtzahl der GKV-Mitglieder von 69 637 000 [56] ergibt sich eine Gesamtzahl von 2785 bis 4178 Patienten mit Myelofibrose in Deutschland. Anschließend reduziert der pU die Zielpopulation um die Anzahl der Patienten, die eine Thrombozytenzahl unter $50\,000/\text{mm}^3$ haben. Aus einer Marktforschungsstudie, die vom pU veranlasst wurde, wird der Anteil dieser Patientengruppe auf 21 % geschätzt [57]. Der pU macht keine Angabe zur Methode dieser Marktforschungsstudie.

Der pU ergänzt, dass auch von einer Behandlung bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von unter $500/\text{mm}^3$ abzuraten ist [5]. Allerdings kann dieser Anteil vom pU nicht quantifiziert werden.

Letztlich errechnet der pU 2201 bis 3301 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Instituts

Es ist nachvollziehbar, dass der pU Daten aus dem europäischen Raum vorlegt, da er keine Informationen zur Prävalenz in Deutschland finden konnte, obwohl die Repräsentativität dadurch eingeschränkt ist.

Die Angaben aus Orphanet basieren zwar auf systematischen Literaturrecherchen zur Abschätzung der Prävalenzraten seltener Krankheiten in Europa, enthalten aber keine Angaben über den Veröffentlichungszeitraum der eingeschlossenen Studien. Die Autorinnen und Autoren von Orphanet weisen insbesondere darauf hin, dass eine Bewertung der Validität der publizierten Studien nicht erfolgt [52,53].

Die Datenlage zur Prävalenz ist eingeschränkt. Auf Basis der vom pU vorgelegten Quellen beträgt die Spannweite der Prävalenz 0,5 bis 9 pro 100 000 Einwohner. Daraus ergeben sich 275 bis 4951 Patienten in der GKV-Zielpopulation, ausgehend von einem Anteil von 21 % der Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $50\,000/\text{mm}^3$. Einer Versorgungsanalyse ist zu entnehmen, dass derzeit 1614 Patienten mit Ruxolitinib behandelt werden, sodass dieser Wert als Untergrenze anzusehen ist.

Zudem zieht der pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ausschließlich Daten zur primären Myelofibrose heran. Angaben zur Prävalenz von Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose und Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose fehlen. Weiterhin grenzt der pU die Prävalenz nicht weiter ein auf Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.

Die Angaben des pU zur Prävalenz liegen dennoch im plausiblen Bereich. Diese Einschätzung steht unter dem Vorbehalt, dass die Validität der Angabe des Anteils der Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $50\,000/\text{mm}^3$ nicht bewertet werden kann, da Angaben zur Studienmethode fehlen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Durch den demografischen Wandel könnte sich die Prävalenz der Myelofibrose leicht erhöhen. Diese Angaben werden vom pU aufgrund fehlender Verlaufsdaten nicht belegt. Diese Einschätzung wird vom Institut dennoch als plausibel angesehen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Ruxolitinib sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib auf Basis der Daten als „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ ein.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA bestimmt als zweckmäßige Vergleichstherapie best supportive care (BSC). „Als *Best-Supportive-Care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [11]. Der pU operationalisiert BSC für die Kostenberechnung mit einer Reihe von Wirkstoffen (z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Danazol), die nicht für die Indikation zugelassen sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt an, dass erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Myelofibrose Ruxolitinib kontinuierlich an 365 Tagen 2-mal täglich einnehmen müssen [5].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus für Ruxolitinib entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation [5].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ruxolitinib liegen bei 3650 bis 18 250 mg per annum (2-mal 5 bis 2-mal 25 mg täglich) von Ruxolitinib. Diese Angaben des pU entsprechen der niedrigsten Dosierung mit 2-mal 5 mg und der maximalen Dosierung mit 2-mal 25 mg täglich [5].

3.2.3 Kosten

Die Kosten für Ruxolitinib sind vom pU entsprechend der Lauer-Steuer Stand 01.04.2014 korrekt dargestellt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU geht davon aus, dass ein mechanisiertes Blutbild 5-mal kontrolliert werden muss (0,50 € EBM-Ziffer 32120). Außerdem wird eine Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin (1,42 € EBM-Ziffer 12220) erhoben. Jedoch gibt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ruxolitinib insgesamt in Höhe von 3,42 € an. Dies ist nicht nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib in Höhe von 24 294,42 € bis 75 155,65 € an. Dagegen errechnet das Institut auf der gleichen Datenbasis Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib in Höhe von 24 632,30 € bis 73 158,26 €. Die Ursache für die Differenz ist unklar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU vermutet, dass die Zielpopulation geringer sein könnte, als von ihm angegeben wurde, da ein Teil der Patientengruppe die Arzneimitteltherapie abbricht. Zudem kommt für manche Patienten eine allogene Stammzelltransplantation infrage.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU weist auf Unsicherheit in den Daten zur Prävalenz hin und gibt 2201 bis 3301 Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Das Institut leitet aus der vom pU angeführten Literatur und der Versorgungsdatenanalyse 1614 bis 4951 Patienten in der GKV-Zielpopulation ab. Somit liegen die Angaben des pU im plausiblen Bereich.

Sowohl bei den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen als auch bei den Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib gibt es geringe Abweichungen, deren Ursache unklar ist.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Ruxolitinib dar. Die Beschreibung ist ausreichend. Da Ruxolitinib bisher das einzige Arzneimittel in der zugelassenen Indikation ist, ist eine Abgrenzung gegenüber anderen Arzneimitteln nicht notwendig.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 3, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete von Ruxolitinib vor.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind um Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fachinformation, Risk-Management-Plan) bis auf die nachfolgend beschriebenen Aspekte umfassend. So fehlen in Abschnitt 3.4.1 (Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation) Angaben zu möglichen Wechselwirkungen (z. B. mit Substanzen, die über P-Glykoprotein oder andere Transporter transportiert werden). Auch werden in diesem Abschnitt die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht erwähnt.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ruxolitinib 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose | BSC ^b | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | Kommentar des Instituts |
|---|--|--|
| Ruxolitinib | 2201 bis 3301 ^a | Der pU gibt 2201 bis 3301 Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Das Institut leitet aus Literatur und einer Verordnungsdatenanalyse 1614 bis 4951 ^b Patienten für die GKV-Zielpopulation ab. Somit liegen die Angaben des pU im plausiblen Bereich. |
| <p>a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientenpopulation | Jahrestherapiekosten pro Patient in € | Kommentar des Instituts |
|---|---|---------------------------------------|---|
| Ruxolitinib | erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose | 24 294,42– 75 155,65 ^a | Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib in Höhe von 24 294,42 € bis 75 155,65 € an. Dagegen errechnet das Institut auf der gleichen Datenbasis die Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib in Höhe von 24 632,30 € bis 73 158,26 €. Die Ursache für die Differenz ist unklar. |
| best supportive care | erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose | 3322,75– 22 506,79 ^a | Der pU operationalisiert die best supportive care für die Kostenberechnung mit einer Reihe von Wirkstoffen (z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Danazol), die nicht für die Indikation zugelassen sind. |
| a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Eine Behandlung mit Jakavi® sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden. Vor Beginn der Therapie und in der Phase der Dosiseinstellung muss das Blutbild regelmäßig überwacht werden.“

Wenn Jakavi® zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen gegeben wird, sollte die Dosis von Jakavi® um ca. 50%

reduziert und eine häufigere Überwachung hämatologischer Parameter und von Hinweisen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sind Dosisanpassungen zu beachten. Ebenso sind Leber- bzw. Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen und das Blutbild häufiger zu kontrollieren.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt. Dennoch sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit Therapiebeginn gekommen ist.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jakavi® bei Schwangeren vor. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Jakavi® effektiv verhüten. Jakavi® darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi® gehandhabt. Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Es kann daneben auch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

Patienten sollten hinsichtlich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender bakterieller, mykobakterieller, fungaler und viraler Infektionen untersucht werden. Über Tuberkulose wurde gelegentlich berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose untersucht werden. Mit einer Jakavi®-Therapie sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden.

Über progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung der Myelofibrose mit Jakavi® berichtet. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Jakavi® unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi® verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden.

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Jakavi® kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von Symptomen der Myelofibrose kommen. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Jakavi®-Dosis in Betracht gezogen werden.

Jakavi® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Weitere detaillierte Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Jakavi® unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113(13): 2895-2901.
4. Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
5. Novartis Pharma. Jakavi Tabletten: Fachinformation [online]. November 2013 [Zugriff: 11.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
8. Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; clinical study report; additional survival data addendum [unveröffentlicht]. 2011.
9. Incyte Corporation. Ruxolitinib: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the JAK inhibitor INCB018424 tablets administered orally to subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF); study INCB 18424-351; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
10. European Medicines Agency. Jakavi: European public assessment report [online]. 19.04.2012 [Zugriff: 11.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutenV: Beratungsanforderung 2013-B-128; Ruxolitinib [unveröffentlicht]. 2014.
12. Griebhammer M, Petrides PE, Baerlocher GM, Gisslinger H, Lengfelder E. Primäre Myelofibrose (PMF) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 06.2014 [Zugriff: 16.07.2014]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>.
13. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining best supportive care. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5139-5140.
14. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1698-1704.
15. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1658-1664.
16. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012; 158(4): 453-471.
17. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010; 89(12): 1233-1237.
18. Lofvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1988; 41(4): 375-381.
19. Bristol-Myers Squibb. Litalir: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 11.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Novartis Pharma. Ruxolitinib (Jakavi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [unveröffentlicht]. 2014.
21. Boston Healthcare Associates International. Systematisches Review zur Behandlung der Splenomegalie und Symptomatik bei Myelofibrose [unveröffentlicht]. 2014.
22. Celgene. Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

23. Celgene. REVLIMID Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Aspen. Alkeran 50 mg i.v.: Fachinformation [online]. 04.2012 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Mundipharma. DepoCyte 50 mg Injektionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Shire. Xagrid 0,5 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
28. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, Hussein K, Niblack J et al. The myelofibrosis symptom assessment form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. Leuk Res 2009; 33(9): 1199-1203.
29. Incyte Corporation. Evidence Dossier: ruxolitinib (INCB018424); patient reported outcome measurement strategy; symptoms of myelofibrosis in “A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF)”; the COMFORT-I Trial (controlled myelofibrosis study with oral JAK inhibitor treatment; protocol number INCB 18424-351 [unveröffentlicht]. 2011.
30. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern-Cooperative-Oncology-Group. Am J Clin Oncol-Canc 1982; 5(6): 649-655.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ruxolitinib: 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 [online]. 17.12.2012 [Zugriff: 30.04.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.
33. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. Blood 2005; 105(3): 973-977.

34. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999; 10(12): 1419-1432.
35. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109(1): 68-76.
36. Yang LP, Keating GM. Ruxolitinib: in the treatment of myelofibrosis. *Drugs* 2012; 72(16): 2117-2127.
37. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(2): 127-140.
38. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22(2): 437-438.
39. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937-951.
40. Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2011; 1(10): e37.
41. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009; 113(22): 5394-5400.
42. Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011(1): 222-230.
43. Mitra D, Kaye JA, Piecoro LT, Brown J, Reith K, Mughal TI et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Med* 2013; 2(6): 889-898.
44. Mesa RA, Cortes JE, Cervantes F, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E et al. Symptom burden and health-related quality of life (HRQOL) in patients with myelofibrosis (MF) treated with fedratinib (SAR302503) in a phase III study (Jakarta). *Blood* 2013; 122(21): 4061.
45. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012; 120(6): 1202-1209.

46. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 392-397.
47. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(10): 1285-1292.
48. Novartis Pharma. Ruxolitinib (JAKAVI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 Kodierung A; 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; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.09.2012 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-140/2012-09-07_Modul4A_Ruxolitinib.pdf.
49. Harrison CN. Current treatment landscape in myelofibrosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82(Suppl 1): S8.
50. Moulard O, Mehta J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis (MF), polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) in the European Union (EU). *Blood* 2012; 120(21): 1744.
51. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: plitidepsin for the treatment of primary myelofibrosis [online]. 01.09.2011 [Zugriff: 16.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/03/WC500102724.pdf.
52. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013; 98(12): 1865-1871.
53. Prevalence of rare diseases: bibliographic data; listed in alphabetical order of disease or group of diseases [online]. 11.2011 (Orphanet Report Series; Band 1). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
54. Orphanet. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. [online]. 01.2007 [Zugriff: 22.04.2014]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8745&Di.
55. IMS HEALTH. IMS LRx: sources of business of JAKAVI; longitudinale Verschreibungsdaten 2013 [unveröffentlicht]. 2013.

56. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 09.2012 [Zugriff: 30.03.2014]. URL:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.

57. Novartis. 21002 tracking attitudes & usage on the myelofibrosis market: final presentation 2.0 [unveröffentlicht]. 2011.

Anhang A– Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 21: Häufige UE (≥ 10 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm)
– RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie SOC PT | Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%) | |
|--|--|--------------------------|
| | Ruxolitinib + BSC N = 155 | Placebo + BSC N = 151 |
| COMFORT-I | | |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 151 (97,4) | 148 (98,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 85 (54,8) | 56 (37,1) |
| Anämie | 48 (31,0) | 21 (13,9) |
| Thrombozytopenie | 53 (34,2) | 14 (9,3) |
| Herzerkrankungen | 28 (18,1) | 21 (13,9) |
| Augenerkrankungen | 18 (11,6) | 7 (4,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 88 (56,8) | 121 (80,1) |
| Bauch aufgetrieben | 13 (8,4) | 16 (10,6) |
| Abdominalschmerz | 16 (10,3) | 62 (41,1) |
| Obstipation | 20 (12,9) | 18 (11,9) |
| Diarrhoe | 36 (23,2) | 32 (21,2) |
| Übelkeit | 23 (14,8) | 29 (19,2) |
| Erbrechen | 19 (12,3) | 15 (9,9) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 83 (53,5) | 103 (68,2) |
| Ermüdung | 39 (25,2) | 51 (33,8) |
| Oedem peripher | 29 (18,7) | 34 (22,5) |
| Fieber | 17 (11,0) | 11 (7,3) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 8 (5,2) | 21 (13,9) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 59 (38,1) | 64 (42,4) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 27 (17,4) | 18 (11,9) |
| Untersuchungen | 69 (44,5) | 63 (41,7) |
| Haemoglobin erniedrigt | 22 (14,2) | 6 (4,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 42 (27,1) | 48 (31,8) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 68 (43,9) | 66 (43,7) |
| Arthralgie | 17 (11,0) | 13 (8,6) |
| Schmerz in einer Extremität | 19 (12,3) | 15 (9,9) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 57 (36,8) | 36 (23,8) |
| Schwindelgefühl | 23 (14,8) | 10 (6,6) |
| Kopfschmerz | 23 (14,8) | 8 (5,3) |

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UE (≥ 10 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

| Studie SOC PT | Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%) | |
|---|--|-----------|
| COMFORT-I | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | 31 (20,0) | 27 (17,9) |
| Schlaflosigkeit | 18 (11,6) | 15 (9,9) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 17 (11,0) | 25 (16,6) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 60 (38,7) | 57 (37,7) |
| Dyspnoe | 27 (17,4) | 26 (17,2) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 61 (39,4) | 77 (51,0) |
| Ekchymose | 29 (18,7) | 14 (9,3) |
| Nächtliche Schweißausbrüche | 10 (6,5) | 18 (11,9) |
| Pruritus | 7 (4,5) | 23 (15,2) |
| Gefäßerkrankungen | 26 (16,8) | 33 (21,9) |
| BSC: best supportive care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA), SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 22: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3-5 (≥ 5 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie SOC PT | Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%) | |
|--|--|--------------------------|
| | Ruxolitinib + BSC N = 155 | Placebo + BSC N = 151 |
| COMFORT-I | | |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad 3-5 | 73 (47,1) | 67 (44,4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 37 (23,9) | 17 (11,3) |
| Anämie | 24 (15,5) | 7 (4,6) |
| Thrombozytopenie | 13 (8,4) | 3 (2,0) |
| Herzerkrankungen | 2 (1,3) | 8 (5,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 12 (7,7) | 29 (19,2) |
| Abdominalschmerz | 4 (2,6) | 17 (11,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 9 (5,8) | 21 (13,9) |
| Ermüdung | 8 (5,2) | 10 (6,6) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 13 (8,4) | 11 (7,3) |
| Pneumonie | 8 (5,2) | 6 (4,0) |
| Untersuchungen | 21 (13,5) | 9 (6,0) |
| Haemoglobin erniedrigt | 15 (9,7) | 3 (2,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4 (2,6) | 16 (10,6) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 6 (3,9) | 13 (8,6) |
| BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 23: Häufige SUE (≥ 2 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm)
– RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie SOC PT | Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%) | |
|---|--|--------------------------|
| | Ruxolitinib + BSC N = 155 | Placebo + BSC N = 151 |
| COMFORT-I | | |
| Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis | 43 (27,7) | 53 (35,1) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 9 (5,8) | 8 (5,3) |
| Anämie | 5 (3,2) | 3 (2,0) |
| Infarkt der Milz | 1 (0,6) | 4 (2,6) |
| Herzerkrankungen | 3 (1,9) | 7 (4,6) |
| Herzinsuffizienz dekompensiert | 1 (0,6) | 3 (2,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 6 (3,9) | 20 (13,2) |
| Abdominalschmerz | 0 | 6 (4,0) |
| Kolitis | 1 (0,6) | 3 (2,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 7 (4,5) | 8 (5,3) |
| Progression der Erkrankung | 0 | 3 (2,0) |
| Ermüdung | 4 (2,6) | 0 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 14 (9,0) | 14 (9,3) |
| Pneumonie | 10 (6,5) | 5 (3,3) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 5 (3,2) | 5 (3,3) |
| Untersuchungen | 5 (3,2) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 3 (1,9) | 5 (3,3) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 4 (2,6) | 2 (1,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 3 (2,0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 2 (1,3) | 6 (4,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 3 (1,9) | 10 (6,6) |
| Lungenödem | 0 | 3 (2,0) |
| BSC: best supportive care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 24: Häufige UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (≥ 1 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC

| Studie SOC PT | Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%) | |
|---|--|--------------------------|
| | Ruxolitinib + BSC N = 155 | Placebo + BSC N = 151 |
| COMFORT-I | | |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch geführt hat | 17 (11,0) | 16 (10,6) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (2,6) | 3 (2,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (1,9) | 6 (4,0) |
| Abdominalschmerz | 1 (0,6) | 2 (1,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (0,6) | 3 (2,0) |
| Progression der Erkrankung | 0 | 2 (1,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 3 (1,9) | 3 (2,0) |
| Pneumonie | 2 (1,3) | 1 (0,7) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 4 (2,6) | 0 |
| Akute myeloische Leukämie | 2 (1,3) | 0 |
| BSC: best supportive care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung in MedDRA); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA); UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

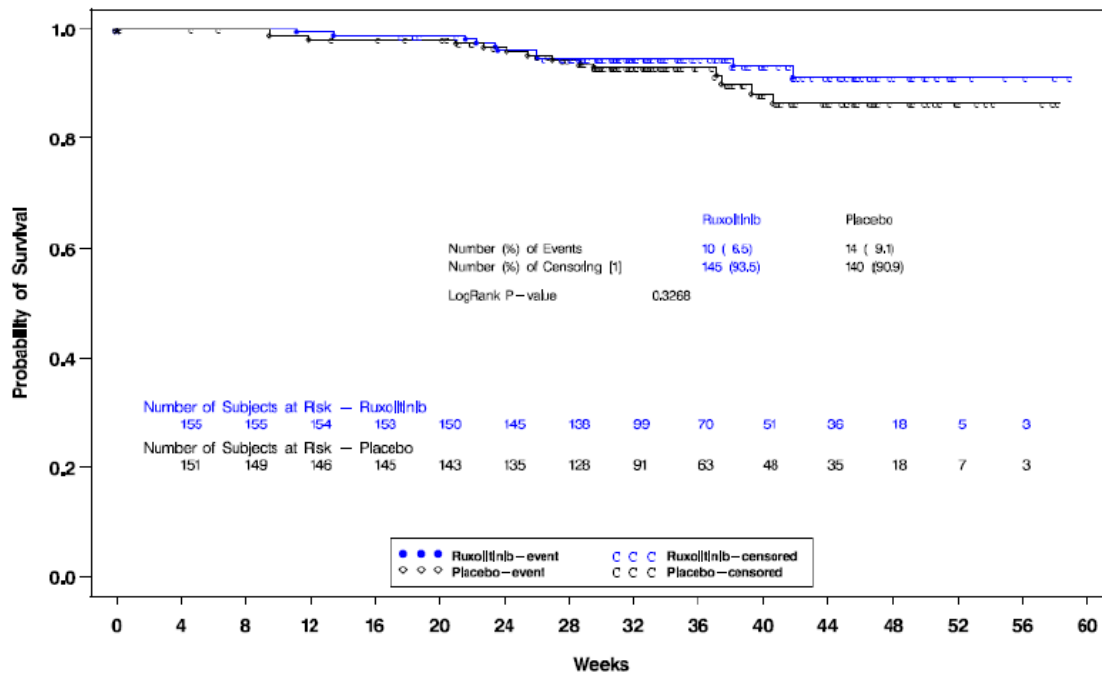


Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (COMFORT-I-Studie), Primäranalyse (02.11.2010)

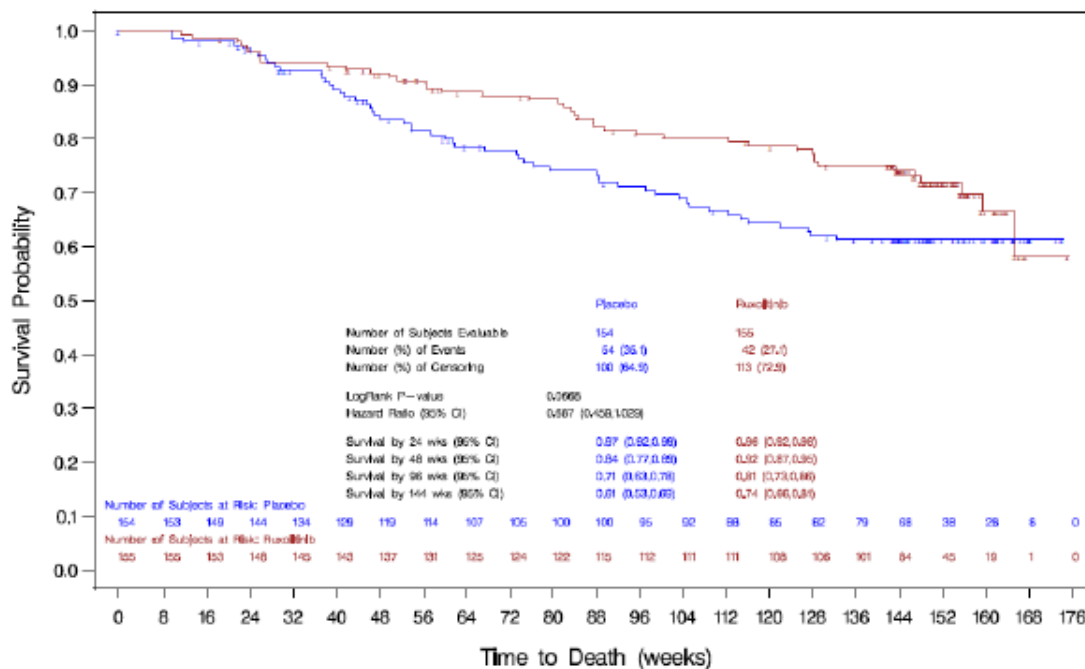


Abbildung 3: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Ruxolitinib + BSC vs. Placebo + BSC (COMFORT-I-Studie), 3-Jahres-Auswertung (25.01.2013)

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name; Institution | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|---------------------------------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|
| Wenzel, Dieter; mpn-netzwerk e. V. | nein | nein / nein | nein / nein | nein / nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?