

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (Jakavi[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib vs. patientenindividuelle Therapie	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Best Available Therapy
BCR	Breakpoint cluster region
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HU	Hydroxyurea (Hydroxycarbamid)
IDR	Incidence Density Ratio
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Square Means
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
PGIC	Patient Global Impression of Change
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PT	Preferred Term
PV	Polycythaemia vera
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TSS	Total Symptom Score

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Christof Hilf
Position:	Senior Market Access Manager
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911 / 273 13196
Fax:	0911 / 273 17196
E-Mail:	christof.hilf@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ruxolitinib
Handelsname:	Jakavi®
ATC-Code:	L01XE18

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ruxolitinib (Jakavi®) ist ein selektiver, hochaffiner Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Als Schlüsselenzyme des JAK/STAT-Signalwegs vermitteln sie die Signaltransduktion durch Zytokine und spielen so eine wichtige Rolle bei der Regulation der Hämatopoese sowie verschiedener Funktionen des Immunsystems. Eine Überaktivierung des Signalwegs stellt die zentrale pathologische Veränderung bei der Polycythaemia vera (PV) dar. Diese lässt sich bei nahezu allen Patienten auf eine Mutation im *JAK2*-Gen zurückführen. Folge dieser Dysregulation ist eine unkontrollierte Proliferation hämatopoetischer Zellen sowie eine gesteigerte Sekretion von Zytokinen, die die typischen konstitutionellen Symptome der Erkrankung bedingen und vermutlich auch am Auftreten der thromboembolischen Komplikationen beteiligt sind. Durch die selektive Inhibition der JAK-Kinasen wirkt Ruxolitinib gezielt der pathologischen Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs entgegen und hemmt so die unkontrollierte Myeloproliferation sowie das krankhaft gesteigerte Zytokin-Signaling.

Vor Einführung von Ruxolitinib war Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, HU) das einzige Medikament mit einer Zulassung für die Behandlung der PV. Im Gegensatz zur gezielten Inhibition der JAK-Kinasen durch Ruxolitinib beruht die zytoreduktive Wirkung von HU auf der Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase und damit einer unspezifischen Hemmung der

Zellproliferation. Mit Ruxolitinib steht Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind, nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die erstmals auch eine zielgerichtete medikamentöse Therapie der Erkrankung ermöglicht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jakavi [®] ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.	11. März 2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Jakavi [®] ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.	23. August 2012

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib wie folgt festgelegt: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage.“

Novartis folgt im Dossier der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, weist jedoch darauf hin, dass diese aus Sicht von Novartis nicht auf Arzneimittel mit spezifischer Zulassung für die Behandlung der PV beschränkt ist, sondern auch den zulassungsüberschreitenden Einsatz verfügbarer Therapieoptionen umfasst, da diese in der klinischen Praxis bei Versagen von HU entsprechend den Therapieempfehlungen von Leitlinien regelhaft zum Einsatz kommen und aufgrund des Fehlens zugelassener Behandlungsalternativen gemäß § 2 Abs. 1a SGB V in der vorliegenden Therapiesituation¹ ebenfalls zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig sind.

¹ lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung, keine andere Therapie verfügbar, nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie RESPONSE, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU untersucht wurden. Im Kontrollarm erhielten die Patienten die nach Ermessen des Arztes beste verfügbare Therapie (BAT). Diese bestand bei 75% der Patienten in einem erneuten Therapieversuch mit HU oder keiner medikamentösen Therapie, bei 25% der Patienten wählte der Arzt gemäß Leitlinienempfehlung Arzneimittel außerhalb der geltenden Zulassungsindikation². Aufgrund des Fehlens zugelassener Therapiealternativen entspricht auch der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Medikamente in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht von Novartis einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen zeigen außerdem, dass die Ergebnisse für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind und die Therapieeffekte nicht durch das Merkmal der Zulassung beeinflusst werden. Auch bei Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Arzneimittel innerhalb der Zulassung können somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung herangezogen werden, die sich wie folgt zusammenfassen lassen:

Der Anteil der Patienten mit **Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens** um $\geq 35\%$ war der primäre Endpunkt der Studie. Dieses Ziel wurde im Ruxolitinib-Arm signifikant häufiger erreicht als im Kontrollarm (20,9% vs. 0,9%; $p < 0,0001$). Insgesamt erreichten 77,3% der Patienten unter Ruxolitinib zumindest eine Komponente des primären Endpunkts. Bei 60,0% wurde eine **Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit** dokumentiert, während dies nur bei

² Patienten beider Behandlungsarme erhielten außerdem niedrig dosiertes Aspirin (Acetylsalicylsäure, ASS) oder ein alternatives Antithrombotikum sowie bedarfsorientiert Phlebotomien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

19,6% der BAT-Patienten der Fall war ($p < 0,0001$). Eine **Reduktion des Milzvolumens** um $\geq 35\%$ erreichten 38,2% der Patienten unter Ruxolitinib aber nur 0,9% der Patienten unter BAT ($p < 0,0001$). Bei der Mehrzahl der Patienten blieb ein solches Ansprechen über einen klinisch relevanten Zeitraum stabil.

Auch der Anteil der Patienten mit einer **vollständigen hämatologischen Remission** nach 32 Wochen war für Ruxolitinib signifikant höher als für BAT (23,6% vs. 8,9%; $p = 0,0028$).

Beim Datenschnitt für die Primäranalyse konnte außerdem eine signifikante Senkung der Rate **thromboembolischer Ereignisse** nachgewiesen werden. So lag die Zahl der Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis pro 100 Patientenjahre in der Ruxolitinib-Gruppe bei 1,18 im Vergleich zu 8,24 in der BAT-Gruppe (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; $p = 0,0171$).

Die **Linderung der Krankheitssymptomatik** wurde mit Hilfe des MPN-SAF-Tagebuches erfasst, das die typischen PV-Symptome zu einem Summenscore (TSS) zusammenfasst. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des alle Items umfassenden TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen war unter Ruxolitinib signifikant höher als unter BAT (48,6% vs. 4,9%; $p < 0,0001$). Im Ruxolitinib-Arm konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des TSS-14 nachgewiesen werden, während es im Kontrollarm meist sogar zu einer Verschlechterung kam. Auch die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 bestätigen die Linderung der Krankheitssymptomatik unter Ruxolitinib.

Fragebögen zur Erfassung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (EORTC-QLQ-C30, PGIC) zeigen darüber hinaus, dass Patienten im Ruxolitinib-Arm über alle Bereiche hinweg eine Verbesserung des subjektiven Befindens erfuhren, während es im Komparator-Arm häufig sogar zu einer Verschlechterung kam. Die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 ergab bei der Globalbeurteilung sowie bei vier der fünf Funktionsskalen einen signifikanten Vorteil von Ruxolitinib.

Die Studie belegt eine insgesamt gute **Verträglichkeit** von Ruxolitinib. Dabei entspricht das Sicherheitsprofil bei Patienten mit PV dem bei Myelofibrose, allerdings traten Anämien und Thrombozytopenien deutlich seltener auf und wurden in keinem Fall als schwerwiegend eingestuft. Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Vor der Einführung von Ruxolitinib war HU das einzige Medikament, das für die Behandlung der PV zugelassen war. Für Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU gab es damit keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen. Mit der Zulassung von Ruxolitinib steht diesen Patienten nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, eine Tatsache, aus der bereits die therapeutische Bedeutung von Ruxolitinib für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet folgt.

Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie RESPONSE, in der die Wirksamkeit von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU untersucht wurde. Aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen für Ruxolitinib gegenüber der patientenindividuellen Therapie hinsichtlich der Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit³ dabei wie folgt (Tabelle 1-9):

³ Da noch keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorliegen, entfällt die Darstellung zur Kategorie „Mortalität“.

In der Nutzendimension „**Morbidität**“ ergibt sich der Zusatznutzen von Ruxolitinib aus der Phlebotomie-unabhängigen Kontrolle des erhöhten Hämatokrits, dem klinisch bedeutenden, lang anhaltenden Rückgang der pathologischen Milzvergrößerung, der deutlichen Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik in Bezug auf nahezu alle untersuchten Symptome sowie der signifikanten Senkung des Risikos potenziell lebensbedrohlicher thromboembolischer Komplikationen. Sowohl die Splenomegalie und die damit verbundenen Beschwerden als auch die zahlreichen weiteren Symptome der PV stellen eine für die Patienten bedeutsame Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Insbesondere der nur schwer behandelbare aquagene Pruritus sowie die dauernde Müdigkeit werden von den Betroffenen als äußerst belastend empfunden. Mit der Reduktion der Splenomegalie und der Verringerung der Krankheitssymptome kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Hinzu kommt die Unabhängigkeit von der Aderlass-Therapie, die für die Patienten ebenfalls als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar ist. Durch die signifikante Senkung der Rate thromboembolischer Ereignisse, die eine der wichtigsten Ursachen für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität darstellen, wird unter der Therapie mit Ruxolitinib außerdem eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Nutzenkategorie „Morbidität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

Die Erfassung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen zeigt zudem, dass Patienten unter Ruxolitinib über alle Bereiche hinweg eine Verbesserung des subjektiven Befindens erfuhren. Die Vorteile von Ruxolitinib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Ruxolitinib. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch in der Nutzendimension „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ruxolitinib.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib außerdem nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil gegenüber der patientenindividuellen Therapie eingeschränkt. Aus den verfügbaren Daten ergeben sich **keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ruxolitinib**, der eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Insgesamt bestätigt die Sicherheitsanalyse die gute Verträglichkeit von Ruxolitinib, die bereits aus der jahrelangen Anwendung des Medikaments bei Myelofibrose bekannt ist. Dabei ähnelt das Sicherheitsprofil dem bei Myelofibrose-Patienten, allerdings traten Anämien und Thrombozytopenien deutlich seltener auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie eine für die Patientinnen und Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung“. Der therapeutische Effekt konnte dabei auch im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe, die ausschließlich innerhalb des deutschen Zulassungsstatus behandelt wurden, bestätigt werden und war über alle a priori definierten Subgruppen hinweg konsistent. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens alternativer Therapiemöglichkeiten ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib vs. patientenindividuelle Therapie

Endpunktkategorie* Endpunkt	Ruxolitinib vs. BAT [†] Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit [‡]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße \geq 35%	20,9% vs. 0,9% RR: 23,22 [3,22; 167,52] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit	60,0% vs. 19,6% RR: 3,05 [2,04; 4,57] p < 0,0001	
Reduktion der Milzgröße \geq 35%	38,2% vs. 0,9% RR: 42,42 [5,99; 300,49] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Vollständige hämatologische Remission	23,6% vs. 8,9% RR: 2,69 [1,38; 5,23] p = 0,0028	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinisch-hämatologisches Ansprechen	63,6% vs. 19,6% RR: 3,24 [2,17; 4,83] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Thromboembolische Ereignisse	<u>Nach 32 Wochen:</u> 0,9% vs. 5,4% RR: 0,17 [0,02; 1,39] p = 0,1200 <u>Primäranalyse**:</u> IDR: 0,14 [0,03; 0,71] p = 0,0171 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) <u>Verbesserung des TSS um \geq 50%</u> TSS-14 TSS-5 TSS-S (Spleno-megalie-Symptomcluster)	48,6% vs. 4,9% RR: 9,82 [3,68; 26,21] p < 0,0001 64,4% vs. 11,4% RR: 5,70 [3,00; 10,81] p < 0,0001 61,9% vs. 16,9% RR: 3,69 [2,12; 6,43] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie* Endpunkt	Ruxolitinib vs. BAT† Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit‡	Ausmaß des Zusatznutzens
TSS-H (Hyperviskosität-Symptomcluster)	36,6% vs. 12,5% RR: 2,92 [1,52; 5,62] p = 0,0006	
TSS-C (Zytokin-Symptomcluster)	63,5% vs. 11,3% RR: 5,68 [2,99; 10,77] p < 0,0001	
<u>Einzel Symptome</u>		
Juckreiz	Δ LSM: -2,42 [-2,94; -1,90] p < 0,0001	
Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl	Δ LSM: -1,60 [-2,08; -1,11] p < 0,0001	
Kopfschmerzen	Δ LSM: -1,13 [-1,58; -0,67] p < 0,0001	
Muskelschmerzen	Δ LSM: -1,81 [-2,34; -1,28] p < 0,0001	
Nachtschweiß	Δ LSM: -1,95 [-2,52; -1,38] p < 0,0001	
Schwitzen im Wachzustand	Δ LSM: -2,02 [-2,58; -1,45] p < 0,0001	
Müdigkeit	Δ LSM: -2,00 [-2,53; -1,47] p < 0,0001	
Bauchbeschwerden	Δ LSM: -1,25 [-1,73; -0,77] p < 0,0001	
Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen	Δ LSM: -0,83 [-1,40; -0,26] p = 0,0044	
Konzentrationsprobleme	Δ LSM: -1,11 [-1,56; -0,67] p < 0,0001	
Schwindel	Δ LSM: -1,23 [-1,73; -0,73] p < 0,0001	
Rötung der Haut	Δ LSM: -1,49 [-2,02; -0,96] p < 0,0001	
Sehstörungen	Δ LSM: -0,88 [-1,33; -0,43] p = 0,0002	
Ohrgeräusche	Δ LSM: -0,57 [-1,09; -0,04] p = 0,0342 Wahrscheinlichkeit: hoch§	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie* Endpunkt	Ruxolitinib vs. BAT† Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit‡	Ausmaß des Zusatznutzens
Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) Fatigue Übelkeit/Erbrechen Schmerzen Dyspnoe Schlafstörungen Appetitlosigkeit Obstipation Diarrhö	Δ LSM: -12,60 [-18,17; -7,04] p < 0,0001 Δ LSM: -1,49 [-4,98; 2,01] p = 0,4024 Δ LSM: -10,74 [-17,00; -4,47] p = 0,0009 Δ LSM: -7,22 [-13,73; -0,71] p = 0,0300 Δ LSM: -9,41 [-16,49; -2,33] p = 0,0095 Δ LSM: -11,40 [-15,74; -7,06] p < 0,0001 Δ LSM: -3,74 [-9,88; 2,40] p = 0,2313 Δ LSM: -5,04 [-10,15; 0,07] p = 0,0533 Wahrscheinlichkeit: hoch§	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Körperliche Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion Kognitive Funktion Soziale Funktion	Δ LSM: 13,77 [8,80; 18,74] p < 0,0001 Δ LSM: 6,90 [3,02; 10,79] p = 0,0006 Δ LSM: 5,82 [-0,30; 11,94] p = 0,0620 Δ LSM: 6,40 [1,76; 11,05] p = 0,0072 Δ LSM: 6,92 [1,67; 12,18] p = 0,0102 Δ LSM: 8,15 [2,91; 13,39] p = 0,0025 Wahrscheinlichkeit: hoch§	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)	Besser: 78,2% vs. 33,0% Unverändert/schlechter: 7,3% vs. 58,9%	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie* Endpunkt	Ruxolitinib vs. BAT† Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit‡	Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse	95,5% vs. 93,7% RR: 1,02 [0,96; 1,09]	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)	32,7% vs. 28,8% RR: 1,14 [0,77; 1,69]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	13,6% vs. 9,0% RR: 1,52 [0,72; 3,23]	
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	6,4% vs. 0,9% RR: 6,94 [0,88; 54,60]	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse§		
Anämie (SUE)	0% vs. 0%	
Blutungen (SMQ)	20,0% vs. 15,3%	
Infektionen (SOC)	41,8% vs. 36,9%	
Transformation der Erkrankung£		
Myelofibrose (PT)	1,8% vs. 0,9%	
Akute Leukämie (PT)	0,9% vs. 0%	
<p>* Da das Gesamtüberleben erst nach der Primäranalyse als explorativer Endpunkt ergänzt wurde und deshalb noch keine Auswertung zu diesem Endpunkt vorliegt, entfällt die Darstellung zur Kategorie „Mortalität“.</p> <p>† Operationalisierung der patientenindividuellen Therapie in der RESPONSE-Studie</p> <p>‡ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>** nach einer medianen Exposition von 81,0 Wochen im Ruxolitinib- bzw. 34,0 Wochen im Vergleichsarm</p> <p>§ Aufgrund des offenen Studiendesigns kann ein hohes Verzerrungspotenzial bei der Erhebung subjektiv erfasster Zielgrößen wie der Krankheitssymptome und der Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Symptomatik und der Einschränkung der Lebensqualität stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe der beobachteten Effekte ist die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für die Endpunkte „Linderung der Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit möglich.</p> <p>§ Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur die patientenrelevanten Konzepte „Anämie (SUE)“, „Blutungen“ und „Infektionen“ dargestellt.</p> <p>£ Da das transformationsfreie Überleben erst nach der Durchführung der Primäranalyse als explorativer Endpunkt ergänzt wurde, liegt noch keine Auswertung zu diesem Endpunkt vor. Bereits vorhandene Ergebnisse zur Zahl der Patienten mit einem Übergang in eine Myelofibrose bzw. akute Leukämie, die im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben wurden, sind ergänzend in der Kategorie „Verträglichkeit“ berichtet. Aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse wurde jedoch keine gesonderte Auswertung vorgenommen.</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ΔLSM, Least Square Means-Differenz; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IDR, Incidence Density Ratio; KI, Konfidenzintervall; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PGIC, Patient Global Impression of Change; PT, Preferred Term; RR, Risk Ratio; SMQ, Standardized MedDRA Query; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS, Total Symptom Score</p>		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die PV ist eine seltene Erkrankung, die zu den BCR-ABL-negativen myeloproliferativen Neoplasien zählt. Kennzeichnend für die Erkrankung ist die unkontrollierte Vermehrung aller drei Blutzellreihen, insbesondere der Erythrozyten. Durch den erhöhten Hämatokrit und die gesteigerte Blutviskosität kommt es zu symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen sowie einem erhöhten Risiko für Thromboembolien. Insgesamt stellen kardiovaskuläre Komplikationen mit über 40% die häufigste Todesursache bei PV-Patienten dar. Über die Hälfte der Patienten leidet unter einer Splenomegalie und damit assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen, Völlegefühl und Übelkeit. Dazu kommt eine Reihe unspezifischer Symptome wie Fatigue, Pruritus, Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und Parästhesien, die zu massiven Einschränkungen der Lebensqualität führen. Langzeitriskien sind der Übergang in eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) bzw. eine akute myeloische Leukämie (AML).

Ziel der Therapie ist es, das Thromboembolierisiko zu kontrollieren, die belastenden Symptome zu lindern, das Milzvolumen zu reduzieren sowie den Übergang in eine PPV-MF bzw. AML zu verhindern. Im Vordergrund steht zunächst die Einstellung des Hämatokrits durch Aderlass (Phlebotomie) sowie die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ASS. Bei hohem Thromboserisiko, schweren Symptomen, progressiver Myeloproliferation sowie häufigen oder schlecht tolerierten Aderlässen besteht zudem die Notwendigkeit zum Beginn einer zytoreduktiven Therapie mit HU. Gemäß der Zulassungsindikation ist Ruxolitinib indiziert für die Behandlung von PV-Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind (Zielpopulation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapiestandard in der zytoreduktiven Erstlinientherapie ist derzeit HU. Allerdings können nicht bei allen Patienten die angestrebten Therapieergebnisse erzielt werden: Bei etwa 11% der Patienten kommt es im Verlauf der Therapie zur Entstehung einer HU-Resistenz, was mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos auf das 5,6-Fache verbunden ist. Circa 13% entwickeln eine Intoleranz gegenüber der Therapie. Nach Versagen von HU sind die Behandlungsoptionen jedoch limitiert. Weitere Medikamente mit einer Zulassung für die Therapie der Erkrankung gibt es nicht.

Mit der Einführung von Ruxolitinib steht PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die den erhöhten Hämatokrit kontrolliert, die Splenomegalie vermindert, die Krankheitssymptomatik und die Lebensqualität verbessert sowie zu einer signifikanten Reduktion des Thromboembolierisikos führt. Dementsprechend erfolgte am 11. März 2015 die Zulassung für die „Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind“. Seit beinahe drei Jahren ist Ruxolitinib außerdem für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose zugelassen und hat sich in diesem Zusammenhang bereits im deutschen Versorgungskontext bewährt. Ruxolitinib wird somit entscheidend dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	244 – 1.465
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Beträchtlich	244 – 1.465
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	23.403,31 € - 46.075,41 €	5.710.407,64 € - 67.500.475,65 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5.710.407,64 € - 67.500.475,65 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	23.403,31 € - 46.075,41 €	5.710.407,64 € - 67.500.475,65 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5.710.407,64 € - 67.500.475,65 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	6.346,95 € - 14.775,09 €	1.548.655,80 € - 21.645.506,85 €
		Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulassungskonform)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	513,18 € - 8.750,22 €	125.215,92 € - 12.819.072,30 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 von Jakavi[®] 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten sollten hinsichtlich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender bakterieller, mykobakterieller, fungaler und viraler Infektionen untersucht werden. Mit einer Jakavi[®]-Therapie sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden. Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Jakavi[®] behandelt wurden, berichtet. Diese Patienten sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden

Nicht-melanozytäre Hautkrebserkrankungen wurden bei mit Jakavi[®] behandelten Patienten berichtet. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

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 kommen. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Jakavi[®]-Dosis in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des Ausschleichens nicht bewiesen ist.

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 Ruxolitinib (Jakavi[®]) unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beige-fügt.