

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (Jakavi®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent
oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	20
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	22
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	61
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien für die Diagnostik der Polycythaemia vera gemäß WHO-Klassifikation	13
Tabelle 3-2: Symptomlast bei Patienten mit Polycythaemia vera bzw. Myelofibrose	14
Tabelle 3-3: Definition der Resistenz/Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid bei Patienten mit Polycythaemia vera entsprechend den ELN-Kriterien.....	16
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der Polycythaemia vera	18
Tabelle 3-5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Polycythaemia vera	19
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	22
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	44
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-16: Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken	61

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus und Definition der Zielpopulation von Ruxolitinib..... 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
BAT	Best Available Therapy
BCR	Breakpoint cluster region
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DSUR	Development Safety Update Report
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab der KBV
ELN	European Leukemia Net
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ET	Essentielle Thrombozythämie
EU	Europäische Union
F	Frauen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HU	Hydroxycarbamid („Hydroxyurea“)
IU	International Unit(s)
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
M	Männer
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
n.a.	Nicht anwendbar
NMSC	Non-melanoma skin cancer
O	Oral

P	Parenteral
PMF	Primäre Myelofibrose
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PSUR	Periodic Safety Update Report
PV	Polycythaemia vera
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Ruxolitinib (Jakavi®) für die „Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind“ indiziert (1). Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation wird für das vorliegende Dossier die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 25. Februar 2015 statt (Beratungsanforderung 2015-B-004) (2). Dabei wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib vom G-BA 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 Polycythaemia vera beschränkt ist, sondern auch den zulassungsüberschreitenden Einsatz verfügbarer Therapieoptionen umfasst. So werden in der klinischen Praxis bei Versagen von Hydroxycarbamid in Übereinstimmung mit den aktuellen Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien verschiedene Wirkstoffe außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung im Rahmen individueller Therapieversuche eingesetzt (3-8), die aufgrund des Fehlens zugelassener Behandlungsalternativen in der vorliegenden Therapiesituation¹ nach § 2 Abs. 1a SGB V ebenfalls zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind. Wie die Ergebnisse einer im Auftrag von Novartis durchgeführten Marktforschungs-

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

studie zeigen, in deren Rahmen Fachärzte mit Polycythaemia-vera-Patienten befragt wurden, entspricht der Einsatz dieser Medikamente auch der Versorgungssituation in Deutschland (9). Tatsächlich ist der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln in einigen Indikationsgebieten mit hoher Krankheitslast für den Patienten, wie z. B. der Onkologie, integraler Bestandteil der Therapie, um Patienten nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand behandeln bzw. überhaupt eine Therapieoption bieten zu können (10;11). Auch der G-BA stellt in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung zu Ruxolitinib in der Indikation Myelofibrose vom 6. November 2014 fest, dass es im Bereich der myeloproliferativen Neoplasien erst in den letzten Jahren eine rasche wissenschaftliche Entwicklung gab und somit „eine Diskrepanz zwischen den zugelassenen Arzneimitteln einerseits und den in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits“ besteht (12). Gemäß dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens sowie den international anerkannten Standards müssen somit auch verschiedene zulassungsüberschreitend eingesetzte Wirkstoffe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sein.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation von Jakavi® sowie der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Beratungsanforderung 2015-B-004).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. Stand: März 2015.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-004 Ruxolitinib. 2015 Mar 16.
- (3) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. Stand: Juni 2014.
- (4) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
- (5) Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(4):62-8.
- (6) Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.
- (7) Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2013;88(6):507-16.
- (8) Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leukemia & lymphoma*. 2014.
- (9) Fa. Psyma GmbH, 90607 Rückersdorf: Marktforschungsstudie im Auftrag von Novartis im Zeitraum 04.12.2014 - 22.01.2015. Persönliche Interviews mit 50 Onkologen/Hämatologen (34 niedergelassene Ärzte und 16 Klinikärzte) in Deutschland.
- (10) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa- Positionspapier: Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen. Verfügbar unter: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.vfa.de%2Fdownload%2Fpos-off-label-use.pdf&ei=VQX2U4HhOdO-uASGmYBo&usq=AFQjCNHouz__RS6f-PbIdT_lkYh4AxG-wQ. 2013 Dec.
- (11) Janzen RWC, Ludwig WD. Off-Label-Therapien: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Z Rheumatol*. 2012;71:108-18.

- (12) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf. 2014 Nov 6.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Polycythaemia vera (PV) ist eine seltene Erkrankung, die wie die essentielle Thrombozythämie (ET) und die primäre Myelofibrose (PMF) zur Gruppe der BCR/ABL-negativen myeloproliferativen Neoplasien zählt (1).

Ätiologie

Pathogenetisch geht die Polycythaemia vera von der malignen Transformation einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle aus (2). Auf molekularer Ebene ist die Erkrankung durch eine Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs charakterisiert, der die Signaltransduktion durch Zytokine vermittelt und so eine zentrale Rolle bei der Regulation der Hämatopoese sowie verschiedener Funktionen des Immunsystems spielt (3;4). Diese Überaktivierung lässt sich bei etwa 95% der Patienten auf eine Mutation im *JAK2*-Gen (V617F) zurückführen, bei weiteren 4% werden Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens beschrieben (5;6). Die daraus resultierende konstitutive Aktivierung der JAK-Tyrosinkinase führt zu einem permanenten Proliferationssignal und damit zur unkontrollierten Vermehrung hämatopoetischer Zellen (2;7). Dabei steht insbesondere die übermäßige Bildung von Erythrozyten im Vordergrund, meist findet man auch eine Vermehrung von Thrombozyten und/oder Granulozyten (7;8).

Diagnose

Die Diagnose der Polycythaemia vera wird auf Basis der WHO-Kriterien gestellt (Tabelle 3-1) (9). Zu den Hauptkriterien zählen eine gesteigerte Erythrozytenmasse sowie das Vorliegen der *JAK2*^{V617F}-Mutation bzw. einer funktionell ähnlichen Mutation. Als Nebenkriterien dienen die Hyperzellularität des Knochenmarks, erniedrigte Erythropoetin-Spiegel und die Bildung von endogenen erythroiden Kolonien in semisolidem Medium (Methylcellulose). Für die Diagnose einer Polycythaemia vera müssen dabei beide Hauptkriterien und ein Nebenkriterium bzw. das erste Hauptkriterium sowie zwei Nebenkriterien erfüllt sein.

Tabelle 3-1: Kriterien für die Diagnostik der Polycythaemia vera gemäß WHO-Klassifikation

Hauptkriterien	Hämoglobin > 18,5 g/dl bei Männern bzw. 16,5 g/dl bei Frauen oder andere Evidenz einer gesteigerten Erythrozytenmasse Nachweis der <i>JAK2</i> ^{V617F} -Mutation oder einer anderen funktionell ähnlichen Mutation (z.B. <i>JAK2</i> -Mutation im Exon 12)
Nebenkriterien	Hyperzellularität des Knochenmarks mit gesteigerter Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese Niedriger Erythropoetin-Spiegel Nachweis von endogenen erythroiden Kolonien <i>in vitro</i>

Klinik

Das klinische Bild der Polycythaemia vera wird vor allem durch die gesteigerte Erythropoese bestimmt. So führt der erhöhte Hämatokrit aufgrund der konsekutiv gesteigerten Blutviskosität zu symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen sowie einem erhöhten Risiko für Thromboembolien, die im gesamten Gefäßsystem auftreten können (5;8). Dementsprechend liegt die Rate thromboembolischer Komplikationen mit 3% bis 5% pro Jahr bzw. 20% bis 40% im Gesamtverlauf deutlich über dem Risiko der vergleichbaren Bevölkerung (5). Bei bereits aufgetretenen thrombotischen Ereignissen und/oder einem höheren Lebensalter (ab > 60 Jahren) besteht ein besonders hohes Thromboserisiko (6;10). Arterielle thrombotische Komplikationen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, peripherer arterieller Verschluss) sind dabei häufiger als venöse Thromboembolien (z.B. Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose, Viszeralvenenthrombose) (11). Insgesamt stellen kardiovaskuläre Komplikationen mit über 40% die häufigste Todesursache bei Patienten mit Polycythaemia vera dar (12). Zusätzlich kann es insbesondere bei stark erhöhter Thrombozytenzahl als Konsequenz eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms zu klinisch relevanten Blutungen kommen (7;13;14).

Über die Hälfte der Patienten leidet außerdem unter einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) und damit assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen, vorzeitigem Sättigungsgefühl und Übelkeit (8;14). Dazu kommt eine Reihe unspezifischer Symptome wie Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und Parästhesien, die durch den erhöhten Hämatokrit und die damit verbundenen Durchblutungsstörungen sowie durch das gesteigerte Zytokin-Signaling bedingt sein können (8;13;15-21). Insbesondere der durch den Kontakt mit Wasser induzierte aquagene Pruritus wird von den Patienten als stark belastend empfunden. Circa 15% der Betroffenen beschreiben ihn sogar als „unerträglich“ (8;22). Patienten mit Polycythaemia vera leiden somit unter einer ausgeprägten Krankheits-symptomatik, die mit der Symptomlast bei anderen myeloproliferativen Neoplasien wie der

Myelofibrose vergleichbar ist und zu gravierenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (Tabelle 3-2) (18-20;23;24).

Tabelle 3-2: Symptomlast bei Patienten mit Polycythaemia vera bzw. Myelofibrose

Symptome des MPN-SAF*	Polycythaemia vera		Myelofibrose	
	Inzidenz (%)	Mittlerer Score (Spannweite)	Inzidenz (%)	Mittlerer Score (Spannweite)
Fatigue	87 – 92	3,0 – 4,4	96 – 100	2,8 – 5,0
Juckreiz	57 – 65	1,9 – 2,8	50 – 63	0,9 – 2,0
Nachtschweiß	52 – 64	2,0 – 2,7	62 – 63	1,4 – 2,6
Fieber	18 – 19	0,3 – 0,4	22 – 50	0,1 – 0,6
Schlafstörungen	68 – 70	2,9 – 3,0	63 – 74	1,9 – 3,1
Schwindel	51 – 52	1,8 – 1,9	50 – 58	1,5 – 2,0
Kopfschmerzen	38 – 52	1,2 – 1,9	45 – 50	0,8 – 1,5
Taubheitsgefühl	65 – 66	2,1 – 2,6	58 – 63	1,9 – 2,8
Knochenschmerzen	44 – 50	1,5 – 2,1	52 – 63	1,3 – 2,2
Bauchschmerzen	38 – 43	1,2	57 – 63	1,0 – 2,4
Bauchbeschwerden	42 – 51	1,3 – 1,6	63 – 72	1,4 – 2,5
Vorzeitiges Sättigungsgefühl	62 – 66	2,0 – 2,5	63 – 77	1,8 – 3,2
Konzentrationsprobleme	60 – 65	1,9 – 2,7	69 – 75	1,7 – 3,0
Inaktivität	58 – 61	1,8 – 2,4	74 – 88	2,1 – 3,9
Gewichtsverlust	31 – 38	0,9 – 1,2	42 – 63	0,7 – 1,9
Husten	46 – 48	1,3 – 1,4	55 – 63	1,6 – 1,8
Lebensqualität	79 – 86	2,5 – 3,1	88 – 95	2,4 – 3,6
Niedergeschlagenheit	65 – 68	2,0 – 2,3	63 – 69	1,1 – 2,3
Sexuelle Probleme	50 – 57	2,5 – 2,9	71 – 75	3,2 – 5,0

* Die einzelnen Symptome wurden jeweils auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich) bewertet. Als Quellen dienten die folgenden Publikationen: Scherber R et al., 2011 (20); Emanuel RM et al., 2012 (23); Johansson P et al., 2012 (19); Abellsson J et al., 2013 (18). Dabei wurden nicht alle Items in jeder Quelle erfasst. Ebenso wurden Inzidenzen nicht in allen Quellen berichtet.
Abkürzungen: MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form

Langzeitriskien der Erkrankung sind der Übergang in eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) bzw. eine akute myeloische Leukämie (AML) (8). Unbehandelt liegt die Lebenserwartung von PV-Patienten nur bei circa 18 Monaten. Bei gezielter Therapie kann das mediane Gesamtüberleben heute jedoch auf deutlich über 10 Jahre verlängert werden (25-28).

Therapie

Die Therapie der Polycythaemia vera erfolgt palliativ. Ziel ist es, die potenziell lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen zu kontrollieren, das Milzvolumen zu reduzieren und die belastenden Symptome zu mindern. Außerdem sollen Spätkomplikationen wie der Übergang in eine PPV-MF bzw. eine AML verhindert und die Lebenserwartung der Patienten verlängert werden (5;8;10;29). Im Vordergrund steht deshalb zunächst die Einstellung des krankhaft erhöhten Hämatokrits durch Aderlass (Phlebotomie) sowie die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Acetylsalicylsäure (Abbildung 3-1) (5;10). Da die Rate schwerer thrombotischer Komplikationen und kardiovaskulär bedingter Todesfälle bei einem Hämatokrit von < 45% signifikant niedriger ist als bei Werten zwischen 45-50% (30), wird dabei ein Zielhämatokrit von < 45% angestrebt (5;7;10). Bei hohem Thromboserisiko, schweren krankheitsbedingten Symptomen, Progression der Myeloproliferation oder häufigen bzw. schlecht tolerierten Aderlässen ist der zusätzliche Einsatz einer zytoreduktiven Therapie indiziert (5;10). Vor Einführung von Ruxolitinib war Hydroxycarbamid die einzige Substanz, die für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera zugelassen war. Dementsprechend stellt Hydroxycarbamid den Therapiestandard in der zytoreduktiven Erstlinientherapie dar (5;6).

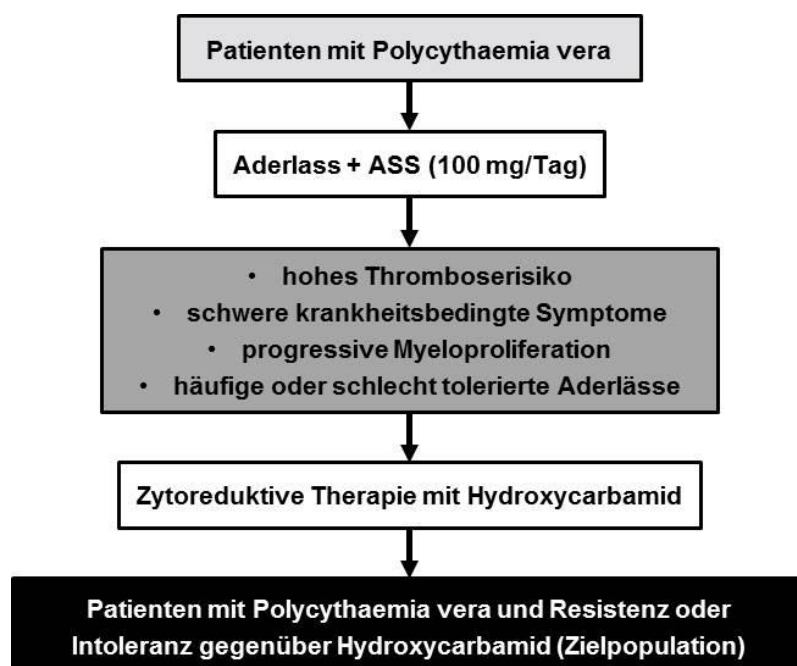


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus und Definition der Zielpopulation von Ruxolitinib

Die Standardtherapie der Polycythaemia vera umfasst zunächst Aderlässe in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS). Bei hohem Thromboserisiko bzw. unzureichender Krankheitskontrolle durch die Basistherapie kommt zusätzlich eine zytoreduktive Therapie zum Einsatz, wobei Hydroxycarbamid den aktuellen Therapiestandard darstellt. Bei Patienten der Zielpopulation von Ruxolitinib liegt außerdem bereits eine Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid vor. Modifiziert nach Lengfelder E, 2013 (7).

Zielpopulation

Gemäß der Zulassungsindikation ist Ruxolitinib indiziert für die Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxycarbamid sind (Zielpopulation von Ruxolitinib, Abbildung 3-1) (31). Eine standardisierte Definition der Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid nach den Kriterien des European Leukemia Net (ELN) ist in Tabelle 3-3 dargestellt (32).

Tabelle 3-3: Definition der Resistenz/Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid bei Patienten mit Polycythaemia vera entsprechend den ELN-Kriterien

Kriterien für das Vorliegen einer Resistenz/Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid*	
1	Phlebotomie erforderlich, um einen Hämatokrit von < 45% zu gewährleisten, nach 3-monatiger Therapie mit ≥ 2 g Hydroxycarbamid/Tag
2	Unkontrollierte Myeloproliferation (d.h. Thrombozytenzahl > $400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl > $10 \times 10^9/l$) nach 3-monatiger Therapie mit ≥ 2 g Hydroxycarbamid/Tag
3	Keine Reduktion der Milzgröße um > 50% bei einem Ausgangswert von > 10 cm unter dem Rippenbogen (Palpationsbefund) oder unvollständiges Verschwinden Splenomegalie-bedingter Symptome nach 3-monatiger Therapie mit ≥ 2 g Hydroxycarbamid/Tag
4	Absolute Neutrophilenzahl < $1,0 \times 10^9/l$, Thrombozytenzahl < $100 \times 10^9/l$ oder Hämoglobin < 10 g/dl bei der niedrigsten Dosis Hydroxycarbamid, die für das Erreichen eines Ansprechens erforderlich ist (d.h. Hämatokrit < 45% ohne Phlebotomie und/oder mindestens drei der folgenden Kriterien: Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$, Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$, normale Milzgröße, keine krankheitsbedingten Symptome)
5	Ulzera an den Beinen oder andere inakzeptable Hydroxycarbamid-bedingte nicht-hämatologische Toxizitäten wie z.B. Manifestationen an Haut oder Schleimhäuten, gastrointestinale Symptome, Pneumonitis oder Fieber unabhängig von der Dosierung
* Für die Diagnose einer Resistenz/Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid muss ≥ 1 Kriterium erfüllt sein. Da Resistenz und Intoleranz nicht klar voneinander abgrenzbar sind, wird von den Autoren eine einheitliche Definition beider Konstrukte vorgeschlagen (32).	

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vor der Einführung von Ruxolitinib war Hydroxycarbamid das einzige Medikament mit einer arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Behandlung der Polycythaemia vera. Bei Patienten, bei denen eine Indikation für den Einsatz einer zytoreduktiven Therapie besteht, stellt es den

Therapiestandard in der Erstlinientherapie dar (5;6). Die Notwendigkeit einer zytoreduktiven Therapie ergibt sich z. B. bei Patienten mit hohem Thromboserisiko, anderweitig nicht kontrollierbaren klinischen Symptomen oder stark ausgeprägter bzw. progredienter Myeloproliferation (5;6;10). Außerdem ist die Einleitung einer zytoreduktiven Therapie bei Patienten indiziert, die Aderlässe nur schlecht tolerieren oder bei denen die Fortführung der Therapie aufgrund eines symptomatischen Eisenmangels nicht mehr möglich ist (5;10).

Allerdings können nicht bei allen Patienten unter der Behandlung mit Hydroxycarbamid die angestrebten Therapieergebnisse erzielt werden: Bei etwa 11% der Patienten kommt es im Verlauf der Therapie zur Entstehung einer Hydroxycarbamid-Resistenz, was mit einer signifikanten Erhöhung des Transformationsrisikos sowie einem Anstieg der Mortalitätsrate auf das 5,6-Fache verbunden ist (jeweils $p < 0,001$) (33). Darüber hinaus ist die Therapie mit Hydroxycarbamid mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Ulzera der Haut und der Schleimhäute, gastrointestinalen Symptomen und Fieber assoziiert (34). Circa 13% der Patienten entwickeln eine Intoleranz gegenüber der Therapie (33). Nach Versagen von Hydroxycarbamid sind die Behandlungsoptionen jedoch limitiert (24). Weitere Medikamente mit einer Zulassung für die Therapie der Erkrankung gibt es nicht (35).

Mit der Einführung von Ruxolitinib steht Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die den krankhaft erhöhten Hämatokrit kontrolliert, die Splenomegalie reduziert, das Risiko thromboembolischer Komplikationen signifikant verringert und erstmals eine Verminderung der belastenden Symptome der Erkrankung sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Dementsprechend erfolgte am 11. März 2015 die Zulassung durch die Europäische Kommission für die „Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind“ (31). 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder

Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie die Myelofibrose gehört auch die Polycythaemia vera zu den seltenen Erkrankungen („orphan diseases“). Insgesamt finden sich in der Literatur nur sehr wenige Angaben zur Epidemiologie der Polycythaemia vera. Insbesondere Informationen zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland konnten nicht identifiziert werden, weshalb im Folgenden auf Zahlen aus dem europäischen Raum zurückgegriffen werden soll.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 wird die Prävalenz der PV in der Europäischen Union auf Basis einer systematischen Literaturrecherche auf 4,96 bis 30 pro 100.000 Einwohner geschätzt (Tabelle 3-4) (36). Um auch neuere Publikationen zu erfassen, wurde zusätzlich eine Literaturrecherche nach relevanten Publikationen der letzten fünf Jahre durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6). Diese ergab eine weitere Publikation, in der die Prävalenz der PV mit 9,2 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben wird (37). Auch der aktuelle Orphanet Report und die Angaben der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) aus dem Jahr 2015 verweisen auf eine Prävalenz von 30/100.000 Einwohner und bestätigen so die Obergrenze der von Moulard et al. genannten Spanne von 4,96 bis 30 pro 100.000 Einwohner (38;39).

Für die Schätzung der Prävalenz der Polycythaemia vera wird deshalb von einer Spanne von (gerundet) **5 bis 30 PV-Patienten pro 100.000 Einwohner** ausgegangen, die im Folgenden zur Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen werden soll.

Auch zur Inzidenz der Polycythaemia vera finden sich in der Literatur variierende Angaben. Auf Grundlage der vorhandenen Informationen wird die Inzidenz der PV auf einen Bereich von 0,4 bis 2,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (Tabelle 3-4) (36;37;40).

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der Polycythaemia vera

Quelle	Prävalenz	Inzidenz
Moulard O. et al., 2014 (36)	4,96 / 100.000 – 30 / 100.000 (Punktprävalenz)	0,4 – 2,8 / 100.000 / Jahr
Roaldsnes C. et al., 2014 (37)	9,2 / 100.000	0,4 – 0,8 / 100.000
Shuvaev V. et al., 2014 (40)	-	0,5 – 1,15 / 100.000 / Jahr
EMA, 2015 (39)	30 / 100.000	-
Orphanet Report, 2014 (38)	30 / 100.000	-
Abkürzungen: EMA, European Medicines Agency		

Bezüglich der Altersverteilung sind die Angaben in den gefundenen Quellen ebenfalls recht unterschiedlich (Tabelle 3-5) (5;36;37;40-42). Insgesamt lässt sich sagen, dass die Mehrheit der PV-Patienten in der Altersgruppe über 60 Jahre zu finden ist. Wegen der wenigen Veröffentlichungen zu diesem Thema muss jedoch von einer deutlichen Unsicherheit dieser Einschätzung ausgegangen werden.

Zur Geschlechtsverteilung der Polycythaemia vera wurden ebenfalls nur wenige Quellen gefunden, so dass auch hier nur eine grobe Einschätzung vorgenommen werden kann (Tabelle 3-5). In der bereits genannten Übersichtsarbeit von Moulard und Kollegen aus dem Jahr 2014 werden mit Bezug auf mehrere Quellen jeweils höhere Inzidenzraten bei männlichen Patienten genannt (36). Eine weitere Quelle berichtet ebenfalls ein häufigeres Auftreten der PV bei Männern (41), während dies in zwei anderen Publikationen nicht bestätigt wurde (37;40). Insgesamt muss vermutlich von einer tendenziell höheren Zahl männlicher PV-Patienten ausgegangen werden.

Tabelle 3-5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Polycythaemia vera

Quelle	Altersverteilung	Geschlechtsverteilung
Moulard O. et al., 2014 (36)	69 – 74 Jahre (Median)	Inzidenz: M: 0,5 – 3,0 / 100.000 / Jahr F: 0,3 – 2,8 / 100.000 / Jahr
Roaldsnes C. et al., 2014 (37)	70 Jahre (Median)	50% M, 50% F
Tibes R. et al., 2013 (41)	5. – 7. Lebensdekade	M > F
Di Domenico G. et al., 2010 (42)	45 – 60 Jahre	-
Shuvaev V. et al., 2014 (40)	57 Jahre (Median)	58% F
DGHO, 2014 (5)	60 – 65 Jahre (Median)	-
Abkürzungen: DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; F, Frauen; M, Männer		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aus der Literatur ergeben sich keine Hinweise auf zu erwartende Änderungen der Prävalenz und/oder der Inzidenz der Polycythaemia vera in Deutschland.

Da die Polycythaemia vera hauptsächlich bei älteren Menschen auftritt, ist allerdings, bedingt durch die zu erwartenden Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland in Richtung eines höheren Anteils älterer Menschen, in den nächsten Jahren mit einer leichten Zunahme der Prävalenz der Polycythaemia vera zu rechnen.

Eine genaue Abschätzung dieser Veränderungen ist wegen fehlender zeitlicher Verlaufsdaten zur Prävalenz jedoch nicht möglich.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ruxolitinib (Jakavi®)	283 – 1.696	244 – 1.465

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Bundesrepublik Deutschland hat nach Angaben des Statistischen Bundesamtes aktuell 80.900.000 Einwohner (43). Zusammen mit der Schätzung der Prävalenz der Polycythaemia vera in Höhe von 5 – 30 Fällen pro 100.000 Einwohner ergibt sich hieraus eine

Gesamtzahl von 4.045 – 24.270 PV-Patienten in Deutschland.

Die Größe der Zielpopulation von Ruxolitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich entsprechend der Zulassungsindikation durch Einschränkung auf PV-Patienten mit Resistenz

beziehungsweise Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid. Für die Berechnung der Zahl der Patienten der Zielpopulation wird daher auf Ergebnisse einer in den Jahren 2014 und 2015 im Auftrag von Novartis durchgeführten Marktforschungsstudie zurückgegriffen (44). Aus der Befragung von 50 Hämatologen und Onkologen, welche in ihrer Berufspraxis mit der Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera befasst sind, ergab sich, dass **29% aller PV-Patienten mit Hydroxycarbamid** behandelt werden.

Es folgt hieraus eine Spanne von 1.173 – 7.038 mit Hydroxycarbamid behandelten PV-Patienten.

Durch eine Literaturrecherche über den Anteil der Polycythaemia-vera-Patienten, welche gegen Hydroxycarbamid eine Resistenz oder eine Intoleranz entwickeln, wurden drei Quellen identifiziert (33;45;46). Als relevant wurde hiervon nur eine Quelle bewertet (33), da sich die zweite Quelle (45) nicht ausschließlich auf die PV bezieht und die dritte Quelle (46) die hier ausgewählte zitiert.

In der ausgewählten Quelle werden für **Resistenz bzw. Intoleranz** insgesamt **24,1%** an dem mit Hydroxycarbamid behandelten Patientenkollektiv genannt.

Es folgt hieraus für die Anzahl der Patienten in der **Zielpopulation von Ruxolitinib (Jakavi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Spanne von 283 – 1.696 Patienten.**

Der Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird entsprechend den öffentlich verfügbaren Daten eine Gesamtzahl von 69.861.000 GKV-Mitgliedern (und mitversicherten Angehörigen) zugrunde gelegt (47). Zusammen mit der oben genannten Schätzung der Prävalenz der PV resultiert hieraus eine Spanne von 3.493 – 20.958 PV-Patienten in der GKV.

In Analogie zum Rechenweg für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Gesamtzielpopulation von Ruxolitinib (Jakavi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet, ergibt sich aus der Zahl der PV-Patienten in der GKV

die Anzahl von 244 – 1.465 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die

Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind	Beträchtlich	244 – 1.465

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie im Modul 4 auf der Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv (Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.2.1:

Die Beschreibung der Erkrankung erfolgte auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten, die mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ sowie einer Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

Abschnitt 3.2.2:

Die Beschreibung des medizinischen Therapiebedarfs erfolgte auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten, die mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ sowie einer Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

Abschnitt 3.2.3:

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 gehen auf eine Suche zur Prävalenz und Inzidenz der Polycythaemia vera in den Datenbanken BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials zurück. Dabei wurde auf deutsch- und englischsprachige Literatur eingeschränkt und Ergebnisse von 2010 bis heute berücksichtigt. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

Datenbanken:	BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	Ovid	
Datum der Suche :	06.02.2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp polycythemia vera/	9943
2	(Polycythemia* or Polycythaemi* or Erythremia* or osler-vaquez* or (osler* and vaquez*) or erythremia* or erythremic* or erythrocytemi* or erythrocythaemi* or (vaquez* and morbus*) or (vaquez* and disease*) or (osler* and disease*)).ti,ab.	20075
3	1 or 2	22736
4	exp incidence/	460603
5	exp prevalence/	629016
6	exp epidemiology/	2555742
7	(epidemiol* or preval* or praeval* or incid*).ti,ab.	3533969
8	4 or 5 or 6 or 7	5276980
9	3 and 8	3366
10	limit 9 to yr="2010 -Current"	1325

11	limit 10 to (english or german)	1257
12	remove duplicates from 11	975

Zusätzlich wurde eine Recherche in der Datenbank „Pubmed“ mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

"Polycythemia Vera/epidemiology"[Mesh]

OR

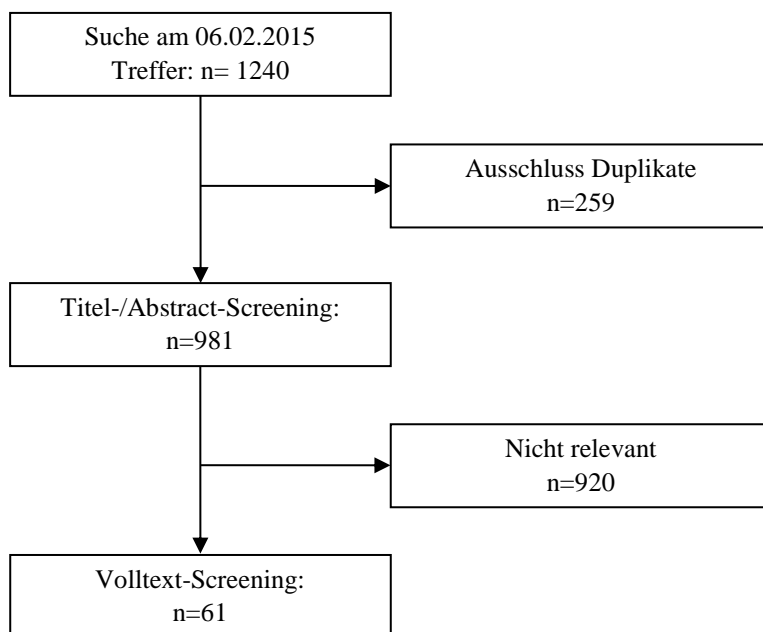
("Polycythemia Vera"[Mesh] OR (Polycythemia* OR Polycythaemi* OR Erythremia* OR osler-vaquez* OR (osler* AND vaquez*) OR erythremia* OR erythremic* OR erythrocytemi* OR erythrocythaemi* OR (vaquez* AND morbus*) OR (vaquez* AND disease*) OR (osler* AND disease*))

AND

"Epidemiology"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "Prevalence"[Mesh] OR epidemiol* OR prevalen* OR praevalen* OR inciden*)

Ergebnis Pubmed-Suche: 265

Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche:



Die weitere Dokumentation zur Auswahl der Quellen ist in Modul 5 dieses Dossiers abgelegt (48).

In ähnlicher Weise wurde bei der Recherche zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Polycythaemia vera verfahren. Auch hier wurden Suchen in den Datenbanken BIOSIS

Previews, MEDLINE, EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt und Fundstellen ab dem Jahre 2010 in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Dabei wurde folgende Suchstrategie verwendet:

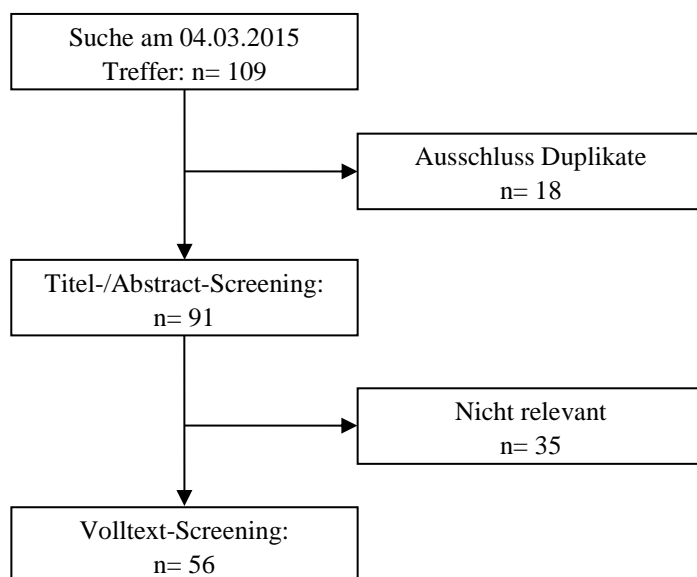
Datenbanken:	BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	Ovid	
Datum der Suche:	04.03.2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp polycythemia vera/	9986
2	(Polycythemia* or Polycythaemi* or Erythremia* or osler-vaquez* or (osler* and vaquez*) or erythremia* or erythremic* or erythrocytemi* or erythrocythaemi* or (vaquez* and morbus*) or (vaquez* and disease*) or (osler* and disease*)).ti,ab.	20080
3	1 or 2	22753
4	exp sex ratio/	52584
5	(gender or sex or sexes or female* or male* or men or women or epidemiol*).ti.	1360783
6	4 or 5	1401916
7	exp age distribution/	154575
8	(age adj distribution).ti,ab.	13809
9	(epidemiol* or age or regist*).ti.	622798
10	(epidemiol* and age).ti,ab.	160953
11	7 or 8 or 9 or 10	865509
12	3 and 6 and 11	94
13	limit 12 to yr="2010 -Current"	47
14	remove duplicates from 13	34
15	limit 14 to (english or german)	34

Abschnitt 3.2.4:

Die Informationen in Abschnitt 3.2.4 beruhen auf einer Recherche zur Resistenz und Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid bei Patienten mit Polycythaemia vera in den Datenbanken BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dabei wurde auf deutsch- und englischsprachige Literatur eingeschränkt und Ergebnisse von 2010 bis heute berücksichtigt. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

Datenbanken:	BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	Ovid	
Datum der Suche:	04.03.2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp polycythemia vera/	9986
2	(Polycythemia* or Polycythaemi* or Erythremia* or osler-vaquez* or (osler* and vaquez*) or erythremia* or erythremic* or erythrocytemi* or erythrocythaemi* or (vaquez* and morbus*) or (vaquez* and disease*) or (osler* and disease*)).ti,ab.	20080
3	1 or 2	22753
4	exp hydroxyurea/	21527
5	(Hydroxycarbamid* or oncocarbid* or hydroxyurea* or biosuppressin* or droxia or hydab or hydrea or Hydrine or 'hydroxy carbamide' or 'hydroxy urea' or litalir* or mylocel or neodrea or 'nsc 32065' or nsc-32065 or nsc32065 or onco-carbid* or oxycarbamid* or oxyurea or siklos).ti,ab.	20385
6	4 or 5	31001
7	exp drug resistance/	404385
8	(resist* or refract*).mp.	2563441
9	intolera*.mp.	104418
10	7 or 8 or 9	2643001
11	3 and 6 and 10	242
12	remove duplicates from 11	176
13	limit 12 to yr="2010 -Current"	110
14	limit 13 to (english or german)	109

Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche:



3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
- (2) Spivak JL. Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Annals of internal medicine*. 2010;152(5):300-6.
- (3) Gabler K, Behrmann I, Haan C. JAK2 mutants (e.g., JAK2V617F) and their importance as drug targets in myeloproliferative neoplasms. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e25025.
- (4) Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *NatRevDrug Discov*. 2011;10(2):127-40.
- (5) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. Stand: Juni 2014.
- (6) Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.
- (7) Lengfelder E. [Diagnosis and therapy of polycythemia vera in the era of JAK2]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2013;138(7):331-6.
- (8) Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemias. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(4):62-8.
- (9) 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):937-51.
- (10) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *JClinOncol*. 2011;29(6):761-70.
- (11) Vannucchi AM, Guglielmelli P. JAK2 mutation-related disease and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(5):496-506.
- (12) Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-84.

- (13) Rüfer A, Balabanov S, Goede JS. Polycythaemia vera. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(49):1003-9.
- (14) Hensley B, Geyer H, Mesa R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(5):609-17.
- (15) Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: Clinical implications. *Experimental hematology*. 2014;42(5):360-8.
- (16) Rüfer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Med Forum*. 2003;23:1026-33.
- (17) Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood*. 2012;119(14):3219-25.
- (18) Abellsson J, Andreasson B, Samuelsson J, Hultcrantz M, Ejerblad E, Johansson B, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(10):2226-30.
- (19) Johansson P, Mesa R, Scherber R, Abellsson J, Samuelsson J, Birgegard G, et al. Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(3):441-4.
- (20) Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011;118(2):401-8.
- (21) 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.
- (22) Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *American journal of hematology*. 2013;88(8):665-9.
- (23) Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4098-103.
- (24) Stein BL, Moliterno AR, Tiu RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Annals of hematology*. 2014;93(12):1965-76.

- (25) Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M, Barate C, Klersy C, Orlandi E, et al. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica*. 2000;85(10):1011-8.
- (26) Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
- (27) Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2004;117(10):755-61.
- (28) Berlin NI. Polycythemia vera. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2003;17(5):1191-210.
- (29) Vannucchi AM, Pieri L, Susini MC, Guglielmelli P. BCR-ABL1-negative chronic myeloid neoplasms: an update on management techniques. *Future oncology (London, England)*. 2012;8(5):575-93.
- (30) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2013;368(1):22-33.
- (31) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. Stand: März 2015.
- (32) Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *British journal of haematology*. 2010;148(6):961-3.
- (33) Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-9.
- (34) Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert review of anticancer therapy*. 2011;11(3):403-14.
- (35) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 25.03.2015.
- (36) Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *EurJHaematol*. 2014;92(4):289-97.
- (37) Roaldsnes C, Waage A, Norgaard M, Ghanima W. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in Norway. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2014.

- (38) Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. May 2014 - Number 1.
- (39) European Medicines Agency. Draft European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464/II/0016. 2015 Jan 22.
- (40) Shuvaev V, Martynkevich I, Abdulkadyrova A, Udaleva V, Zamotina T, Fominykh M, et al. Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms-population analysis, a single center 10-years' experience. ASH Annual Meeting Abstracts. 2014.
- (41) Tibes R, Mesa RA. Emerging drugs for polycythemia vera. Expert opinion on emerging drugs. 2013;18(3):393-404.
- (42) Di Domenico G, Mottola M, Bevilacqua P, Masini E, Nocera C, Zuccarelli B. Epidemiological screening of the polycythemia conditions in a population of blood donors. International Congress of the International Society of Blood Transfusion in Joint Cooperation with the 43rd Congress of the DGTI Berlin Germany. 2010.
- (43) Statistisches Bundesamt, Angaben auf der Website zum Bevölkerungsstand vom 30.06.2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de>. Zugriff am 31.03.2015.
- (44) Fa. Psyma GmbH, 90607 Rückersdorf: Marktforschungsstudie im Auftrag von Novartis im Zeitraum 04.12.2014 - 22.01.2015. Persönliche Interviews mit 50 Onkologen/Hämatologen (34 niedergelassene Ärzte und 16 Klinikärzte) in Deutschland.
- (45) Miguel G, Santiago S, Enriqueta A, Inmaculada I, Rosa R, Jimenez A, et al. Gene expression profile in JAK2 V617F positive polycythemia vera and essential thrombocythemia related to response to hydroxyurea treatment. Kongress der European Hematology Association (EHA). 2010.
- (46) Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. Leukemia & lymphoma. 2014.
- (47) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf. Zugriff am 31.03.2015.
- (48) Novartis Pharma GmbH. Ergebnisse des Volltextscreenings zur Literaturrecherche Prävalenz/Inzidenz der Polycythaemia vera. 2015.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich: zweimal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU			
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156	1
PEG-Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	52	1
Anagrelid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Pipobroman	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Entfällt, da für diese Substanz in der Bundesrepublik Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung vorliegt.		
Lenalidomid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.	n.a.

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulassungskonform)*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU			
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.	n.a.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Ruxolitinib in Tabelle 3-8 sind der aktuell vorliegenden Fachinformation von Jakavi[®] entnommen (1). Zu den einzelnen Substanzen der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes gab es im Rahmen der RESPONSE-Studie keine einheitlichen Vorgaben bezüglich Dosierung und Behandlungsmodus.

Mit Ausnahme von Hydroxycarbamid (2) konnte für die Festlegung der Dosierung nicht auf die Fachinformationen der jeweiligen Substanzen zurückgegriffen werden, da für keine dieser Substanzen eine Zulassung zur Therapie der Polycythaemia vera besteht. Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie bzw. den in der Leitlinie zitierten Referenzen herangezogen (3;4). Für Lenalidomid wurden Angaben zur Dosierung bei der Therapie der PV im Rahmen einer Literaturrecherche identifiziert (5;6).

Pipobroman als Teil der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes kann für das deutsche GKV-System nicht in Betracht gezogen werden, da für keine Indikation innerhalb der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU		
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	365
Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156
PEG-Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	52
Anagrelid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	365
Pipobroman	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Entfällt, da für diese Substanz in der Bundesrepublik Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung vorliegt.	
Lenalidomid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	365
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulassungskonform)*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU		
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	kontinuierlich	365
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	365	2 x 5 mg – 2 x 25 mg täglich	3.650 mg - 18.250 mg; 122 DDD – 608 DDD DDD: 30 mg (O)
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU			
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	365	500 mg – 1.000 mg täglich	182.500 mg – 365.000 mg; 104 DDD – 209 DDD DDD: 1,75 g (O)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	156	9 – 70 x 10 ⁶ IU wöchentlich	468 x 10 ⁶ – 3.640 x 10 ⁶ IU pro Jahr; 234 DDD – 1.820 DDD DDD: 2 x 10 ⁶ IU (P)
PEG-Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	52	50 µg – 150 µg wöchentlich	2.600 µg – 7.800 µg pro Jahr; 100 DDD – 300 DDD DDD: 26 µg
Anagrelid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	365	1 – 2 mg täglich	365 mg – 730 mg; 183 DDD – 365 DDD DDD: 2 mg (O)
Pipobroman	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Entfällt, da für diese Substanz in der Bundesrepublik Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung vorliegt.		
Lenalidomid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	365	10 mg täglich	3.650 mg; 365 DDD DDD: 10 mg (O)
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.	n.a.
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulassungskonform)*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU			
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	365	500 mg – 1.000 mg täglich	182.500 mg – 365.000 mg; 104 DDD – 209 DDD DDD: 1,75 g (O)
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.	n.a.
* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich

sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu Ruxolitinib in Tabelle 3-10 sind der aktuell vorliegenden Fachinformation von Jakavi® entnommen (1). Zu den einzelnen Substanzen der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes gab es im Rahmen der RESPONSE-Studie keine einheitlichen Vorgaben bezüglich Dosierung und Behandlungsmodus.

Mit Ausnahme von Hydroxycarbamid (2) konnte für die Festlegung der Dosierung nicht auf die Fachinformationen der jeweiligen Substanzen zurückgegriffen werden, da für keine dieser Substanzen eine Zulassung zur Therapie der Polycythaemia vera besteht. Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie bzw. den in der Leitlinie zitierten Referenzen herangezogen (3;4). Für Lenalidomid wurden Angaben zur Dosierung bei der Therapie der PV im Rahmen einer Literaturrecherche identifiziert (5;6).

Pipobroman als Teil der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes kann in die Kostenberechnung für das deutsche GKV-System nicht einbezogen werden, da für keine Indikation innerhalb der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.

Die Angaben zu den „Defined Daily Doses“ in Tabelle 3-10 wurden der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (7).

Hydroxycarbamid:

Die Dosierung von 500 mg – 1.000 mg täglich wurde der aktuell gültigen Fachinformation von LITALIR® entnommen (2).

Interferon-alpha:

Die Dosierung und der Behandlungsmodus wurden der DGHO-Leitlinie und der darin zitierten Quelle entnommen (3;4). Insgesamt ergab sich aus den Quellen eine Dosierungsspanne von 9 – 70 x 10⁶ Internationalen Einheiten pro Woche.

PEG-Interferon-alpha:

Die Dosierungsspanne und der Behandlungsmodus von 50 µg – 150 µg wöchentlich wurden der DGHO-Leitlinie entnommen (3).

Anagrelid:

Die Dosierung und der Behandlungsmodus von 1 – 2 mg täglich wurden der DGHO-Leitlinie entnommen (3).

Lenalidomid:

Aus der durchgeführten Literaturrecherche ergab sich eine Dosierung von 10 mg täglich (5;6).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ruxolitinib (Jakavi® , Novartis Pharma GmbH)	1.797,07 € (56 Tabletten, 5 mg / Tablette)	1.795,02 €
Ruxolitinib (Jakavi® , Novartis Pharma GmbH)	3.536,30 € (56 Tabletten, 10 mg / Tablette)	3.534,25 €
Ruxolitinib (Jakavi® , Novartis Pharma GmbH)	3.536,30 € (56 Tabletten, 15 mg / Tablette)	3.534,25 €
Ruxolitinib (Jakavi® , Novartis Pharma GmbH)	3.536,3 0€ (56 Tabletten, 20 mg / Tablette)	3.534,25 €

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*		
Hydroxycarbamid (HYDREA [®] , ADL Pharma)	137,10 € (100 Tabletten, 500 mg / Tablette)	128,07 €
Hydroxycarbamid (SIKLOS [®] , CC Pharma)	943,31 € (30 Tabletten, 1.000 mg / Tablette)	889,64 €
Interferon-alpha (ROFERON A [®] , Beragena)	1.076,11 € (30 Fertigspritzen, 3 x 10 ⁶ IU / 0,5 ml Fertigspritze)	1.015,09 €
Interferon-alpha (ROFERON A [®] , Emra Med)	1.314,68 € (6 Patronen f. Pen, Zylinderampullen, 18 x 10 ⁶ IU / Patrone)	1.240,45 €
PEG-Interferon-alpha (PEGASYS [®] , Abacus Medicine)	2.772,85 € (12 Fertigspritzen, 135 µg / Fertigspritze)	2.615,71 €
Anagrelid (XAGRID [®] , Shire)	554,65 € (100 Hartkapseln, 0,5 mg / Hartkapsel)	522,50 €
Pipobroman	Entfällt, da für diese Substanz in der Bundesrepublik Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung vorliegt.	
Lenalidomid (REVLIMID [®] , Celgene)	6.856,89 € (21 Hartkapseln, 10 mg / Hartkapsel)	6.463,82 €
Keine Arzneimitteltherapie	Keine zusätzlichen Kosten, da bereits Teil der Pauschale nach EBM.	
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulassungskonform)*		
Hydroxycarbamid (HYDREA [®] , ADL Pharma)	137,10 € (100 Tabletten, 500 mg / Tablette)	128,07 €
Hydroxycarbamid (SIKLOS [®] , CC Pharma)	943,31 € (30 Tabletten, 1.000 mg / Tablette)	889,64 €
Keine Arzneimitteltherapie	Keine zusätzlichen Kosten, da bereits Teil der Pauschale nach EBM.	
* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 wurden der Online-Version der LAUER-Taxe mit Stand vom 04. März 2015 entnommen (8): es wurde zu jedem Wirkstoff zunächst die der täglichen Einzeldosis am nächsten liegende, im Handel verfügbare Dosierung ermittelt und danach das hierfür jeweils preisgünstigste Produkt ausgewählt. Der LAUER-Taxe wurden auch die Werte für die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entnommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Kontrolle des großen Blutbildes, einschließlich des Differentialblutbildes weißer Blutkörperchen	bei Therapiebeginn	1
		Kontrolle des großen Blutbildes	alle zwei Wochen in der Titationsphase	4

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU			
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Kontrolle des Differentialblutbildes	1 x wöchentlich	52
		Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion	1 x monatlich	12
Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Keine	-	0
PEG-Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Kontrolle des großen Blutbildes	bei Therapiebeginn	1
		Kontrolle des großen Blutbildes	alle 2 Wochen	24
		Schilddrüsenwerte TSH, T4	alle 4 Wochen	12
		Kontrolle des Blutzuckers	alle 4 Wochen	12
Anagrelid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	EKG Echokardiogramm	bei Therapiebeginn	2
		EKG	alle 4 Wochen	12
		vollständige Kontrolle des Blutbildes	1 x wöchentlich	52
		Kontrolle der Leberfunktion	1 x wöchentlich	52
		Kontrolle der Nierenfunktion	1 x wöchentlich	52
Pipobroman	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Entfällt, da für diese Substanz in der Bundesrepublik Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung vorliegt.		
Lenalidomid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: Durchführung eines Schwangerschaftstests	bei Therapiebeginn, danach alle 4 Wochen	13
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.	n.a.

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulassungskonform)*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU			
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Kontrolle des Differentialblutbildes	1 x wöchentlich	52
		Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion	1 x monatlich	12
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	n.a.	n.a.
* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-12 stammen aus den Fachinformationen der Originalanbieter der Einzelwirkstoffe (1;9-12). Hierbei wurden jeweils die unter Abschnitt 4.4 „*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*“ geforderten Kontrollen und Vorsichtsmaßnahmen für die Angabe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 2 h EBM GOP 01510	502 Punkte, entsprechend 51,56 €
Grundpauschale Fachärzte, ab 60 Lebensjahre EBM GOP 13492	320 Punkte, entsprechend 32,87 €

Zuschlag für die hämato- /onkologische intern. Grundversorgung EBM GOP 13494	41 Punkte, entsprechend 4,21€
Grundpauschale ab 60 Le- bensjahre, Augen EBM GOP 06212	150 Punkte, entsprechend 15,42 €
Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220	14 Punkte, entsprechend 1,44 €
Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	0,50 €
Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	1,30 €
Gamma-GT EBM GOP 32071	0,25 €
GOT EBM GOP 32069	0,25 €
GPT EBM GOP 32070	0,25 €
Inulin-Clearance EBM GOP 32196	11,20 €
Harnsäure EBM GOP 32064	0,25 €
Glukose EBM GOP 32057	0,25€
TSH EBM GOP 32101	3,00€
fT4 EBM GOP 32320	3,70€
EKG	Teil der fachärztlichen Grundpauschale
Echokardiogramm	Teil der fachärztlichen Grundpauschale

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten in Tabelle 3-13 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (13).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	3,94 €	3,94 € x 244 3,94 € x 1.465 961,36 € - 5.772,10 €
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Siehe Einzeltherapien der patientenindividuellen Therapie	Durchschnittliche Zusatzkosten pro Patient, pro Jahr (entsprechend Verteilung der Therapien im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie, N = 111): 189,60 €	189,60 € x 244 189,60 € x 1.465 46.262,40 € - 277.764,00 €
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums-	178,16 € Patientenzahl RESPONSE: 66	

	gegenüber HU	medizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blut- bild, Retikulozyten- zählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196 Harnsäure EBM GOP 32064	Gewichtete Zusatzkosten: 11.758,56€	
Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	keine	0,00 € Patientenzahl RESPONSE: 4 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €	
PEG-Interferon-alpha	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Praxisklinische Be- treuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blut- bild, Retikulozyten- zählung EBM GOP 32120 Glukose EBM GOP 32057 TSH EBM GOP 32101 fT4 EBM GOP 32320	307,90 € Patientenzahl RESPONSE: 9 Gewichtete Zusatzkosten: 2.771,10 €	
Anagrelid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Grundpauschale Fachärzte, ab 60 Lebensjahre EBM GOP 13492 Zuschlag für die hämato-/onkologische intern. Grundversorgung	814,48 € Patientenzahl RESPONSE: 8 Gewichtete Zusatzkosten: 6.515,84 €	

		EBM GOP 13494 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blut- bild, Retikulozyten- zählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196 Harnsäure EBM GOP 32064		
Pipobroman	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	0,00 € Patientenzahl RESPONSE: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €	
Lenalidomid	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Schwangerschafts- nachweis EBM GOP 32132	Kosten vernachlässigbar, da nur sehr wenige PV-Patientinnen im gebärfähigen Alter sind Patientenzahl RESPONSE: 5 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €	
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	0,00 € Patientenzahl RESPONSE: 17 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €	

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nur zulasungskonform)*	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Siehe Einzeltherapien der Subgruppe HU / Keine Arzneimitteltherapie	Durchschnittliche Zusatzkosten pro Patient, pro Jahr (entsprechend Verteilung in der Teilpopulation HU/Keine AM-Therapie, N = 83) 141,67€	141,67 € x 244 141,67 € x 1.465 34.567,48 € - 207.546,55 €
Hydroxycarbamid (HU)	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196 Harnsäure EBM GOP 32064	178,16 € Patientenzahl RESPONSE: 66 Gewichtete Zusatzkosten: 11.758,56 €	
Keine Arzneimitteltherapie	Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	n.a.	0,00 € Patientenzahl RESPONSE: 17 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €	
* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ruxolitinib (Jakavi®)		Erwachsene mit PV und Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU		23.403,31 € - 46.075,41 €	5.710.407,64 € - 67.500.475,65 €
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 €
Wirkstoff/Produkt	Kosten/Einheit (abzügl. gesetzl. Rabatte)	Zahl Einheiten/Patient/ Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient/Jahr	Gewichtung/ gewichtete Kosten (entsprechend RESPONSE, N = 111)	
Hydroxycarbamid (HYDREA®, ADL Pharma)	1,28 €	365	467,20 € - 10.825,90 €	66 30.835,20 € - 714.509,40 €	
Hydroxycarbamid (SIKLOS®, CC Pharma)	29,66 €	365			
Interferon-alpha (ROFERON A®, Beragena)	33,84 €	156	5.279,04 € - 41.968,22 €	4 21.116,16 € - 167.872,88 €	
Interferon-alpha (ROFERON A®, Emra Med)	206,74 €	203			
PEG-Interferon-alpha (PEGASYS®, Abacus Medicine)	217,98 €	20 - 58	4.359,60 € - 12.642,84 €	9 39.236,40 € - 113.785,56 €	
Anagrelid (XAGRID®, Shire)	5,23 €	730 – 1.460	3.817,90 € - 7.635,80 €	8 30.543,20 € - 61.086,40 €	
Pipobroman	n.a.	n.a.	0,00 €	2 0,00 €	
Lenalidomid (REVLIMID®, Celgene)	307,80 €	365	112.347,00 €	5 561.735,00 €	
Keine Arzneimitteltherapie	0,00 €	0,00 €	0,00 €	17 0,00 €	

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 €
Wirkstoff/Produkt	Kosten/Einheit (abzügl. gesetzl. Rabatte)	Zahl Einheiten/Patient/ Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient/Jahr	Gewichtung/ gewichtete Kosten (entsprechend Teilpopulation aus RESPONSE, N = 83)	
Hydroxycarbamid (HYDREA [®] , ADL Pharma)	1,28 €	365	467,20 € - 10.825,90 €	66 30.835,20 € - 714.509,40 €	
Hydroxycarbamid (SIKLOS [®] , CC Pharma)	29,66 €	365			
Keine Arzneimitteltherapie	0,00 €	0,00 €	0,00 €	17 0,00 €	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* entsprechend der Operationalisierung in der RESPONSE-Studie (Best Available Therapy, BAT), siehe Modul 4, Tabelle 4-9</p>					

Die in Tabelle 3-15 angegebenen Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib pro Patient ergeben sich aus den Kosten für die in der Fachinformation empfohlene Dosierungsspanne von 2-mal 5 mg täglich bis 2-mal 25 mg täglich, zu denen die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr addiert werden.

Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die Vergleichstherapien (Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes / Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, zulassungskonform) wurden wie folgt berechnet: Zunächst wurden die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für die Einzelsubstanzen auf Basis der in Tabelle 3-15 aufgelisteten Kosten pro Einheit sowie der Zahl der benötigten Einheiten berechnet. Diese Kosten wurden dann entsprechend der relativen Häufigkeitsverteilung in der RESPONSE-Studie (siehe Tabelle 4-9 in Modul 4) gewichtet, um so einen Durchschnittswert für die Kosten der Therapie zu erhalten. Anschließend wurden die durchschnittlichen Zusatzkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie, ebenfalls gewichtet entsprechend der relativen Häufigkeitsverteilung in RESPONSE, addiert (vgl. Tabelle 3-14).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende

Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da die aktuelle Versorgungssituation für Patienten mit Polycythaemia vera und einer Intoleranz bzw. einer Resistenz gegen Hydroxycarbamid eher unbefriedigend ist, muss davon ausgegangen werden, dass ab dem Zulassungszeitpunkt von Ruxolitinib zur Therapie der PV in dieser Population, alle neuauftretenden Fälle mit Ruxolitinib behandelt werden, zumal hier keine zugelassenen Alternativen zu Verfügung stehen. Eine ähnliche Tendenz ist wegen der mangelnden Therapieeffektivität und des folglich geringen Nutzens für die aktuell mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten der Zielpopulation (d.h. PV-Patienten mit Intoleranz bzw. einer Resistenz gegen Hydroxycarbamid) zu erwarten. Hier ist von einer fast vollständigen Umstellung der Therapie auf Ruxolitinib auszugehen.

Im Rahmen der RESPONSE-Studie wurde bei der Primäranalyse für Ruxolitinib eine **Therapieabbruchrate von 15,5%** beobachtet (14). Auch in der Versorgungspraxis ist vermutlich mit einer ähnlichen Abbruchrate zu rechnen. Aus der Größe der GKV-Zielpopulation von 244 – 1.465 PV Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegen Hydroxycarbamid ergibt sich so eine

Spanne von **206 – 1.238 dauerhaft mit Ruxolitinib behandelten PV-Patienten** in der GKV.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben beschriebenen Zahlen der dauerhaft mit Ruxolitinib behandelten PV-Patienten ergibt sich mit den Jahrestherapiekosten pro Patient für Ruxolitinib aus Tabelle 3-15, für die

Jahrestherapiekosten in der GKV eine Spanne von 4.821.081,86 € - 57.041.357,58 €.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

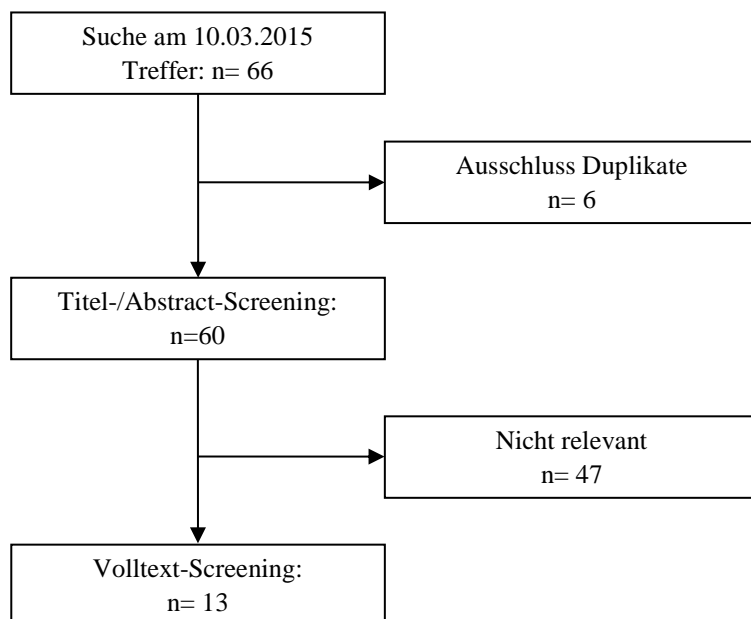
Die Informationsbeschaffung und Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen wurde bereits im Abschnitt 3.2.6 ausführlich beschrieben.

Die Angaben zur Dauer und Dosierung einer Behandlung mit den in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 genannten Medikamenten sind, soweit indikationsbezogen verfügbar, den aktuell vorliegenden Fachinformationen entnommen worden (1;9-12). Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden in den Fällen der nicht zur Therapie der PV zugelassenen Arzneimittel, Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie bzw. den in der Leitlinie zitierten Referenzen herangezogen (3).

Für Lenalidomid wurde eine Literaturrecherche zur Dosierung bei der Therapie der Polycythaemia vera durchgeführt in den Datenbanken BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche wurde dabei auf einen Zeitraum von 2010 bis 2015 eingeschränkt. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

Datenbanken:	BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	Ovid	
Datum der Suche :	10.03.2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp polycythemia vera/	9991
2	(Polycythemia* or Polycythaemi* or Erythremia* or osler-vaquez* or (osler* and vaquez*) or erythremia* or erythremic* or erythrocytemi* or erythrocythaemi* or (vaquez* and morbus*) or (vaquez* and disease*) or (osler* and disease*)).ti,ab.	20105
3	1 or 2	22773
4	exp *lenalidomide/do [Drug Dose]	271
5	4 or ((lenalidomid* or revlimid or revimid) and dos*).mp.	7810
6	3 and 5	102
7	limit 6 to yr="2010 -Current"	72
8	remove duplicates from 15	66

Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche:



3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. Stand: März 2015.
- (2) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Litalir. Stand: Februar 2014.
- (3) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. Stand: Juni 2014.
- (4) Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Annals of hematology*. 2000;79(3):103-9.
- (5) Dasanu CA, Schwartz RA, Bauer F, Davis LK, Silver JS, Reale MA. Polycythemia vera evolving into a rapidly progressive Ph-negative del(5q)-positive myeloproliferative neoplasm refractory to lenalidomide. *Leukemia research*. 2011;35(5):e41-3.
- (6) Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *JClinOncol*. 2011;29(5):573-82.
- (7) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Verfügbar unter: www.dimdi.de.
- (8) Online-Ausgabe der Lauertaxe. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. Stand: 04.03.2015. Die Ergebnisdateien der Abfrage sind in Modul 5 abgelegt.
- (9) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon-A. Stand: Mai 2014.
- (10) Roche Pharma AG. Fachinformation Pegasys. Stand: Oktober 2014.
- (11) Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Xagrid. Stand: Juli 2014.
- (12) Celgene Europe Ltd. Fachinformation REVLIMID. Stand: Februar 2015.
- (13) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 1/2015. Verfügbar unter: <http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm>. Zugriff am 10.03.2015.
- (14) Novartis Pharma GmbH and Incyte Corporation. CINC424B2301: Randomized, open label, multicenter phase III study of efficacy and safety in polycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK inhibitor INC424 tablets versus best available care (The RESPONSE Trial). Clinical Study Report (Primary Analysis). 2014 May 5.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 mit Jakavi® muss ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden. Ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, sollte alle 2-4 Wochen durchgeführt werden bis die Dosis-einstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi® bei Polycythaemia vera beträgt 10 mg oral zweimal täglich. Es liegen begrenzte Informationen zur Empfehlung einer Anfangsdosis bei Patienten vor, deren Thrombozytenzahl zwischen 50.000/mm³ und <100.000/mm³ liegt. Die empfohlene maximale Anfangsdosis beträgt bei diesen Patienten 5 mg zweimal täglich. Die Dosisanpassung sollte bei den Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Dosisanpassungen sollten nach Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm³ oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als 500/mm³ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Auch bei PV sollte die Behandlung unterbrochen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 8 g/dl liegt. Nach Anstieg der Blutzellzahlen über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Wenn die Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³ fällt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden. Auch bei PV sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 12 g/dl sinkt; eine Dosisreduktion wird bei einem Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl empfohlen.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen. Die maximale Dosis von Jakavi[®] beträgt 25 mg zweimal täglich.

Wenn Jakavi[®] zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Jakavi[®], die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit Jakavi[®] im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig. Die empfohlene Anfangsdosis für PV-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 5 mg zweimal täglich. Patienten sollten während der Behandlung mit Jakavi[®] in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Nachfolgende Dosen sollten anhand einer sorgfältigen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden. Bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird, während sie Jakavi[®] erhalten, sollte wenigstens alle ein bis zwei Wochen innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen nach Beginn der Therapie mit Jakavi[®] und nach Stabilisierung der Leberfunktion und der Blutwerte, wie klinisch angezeigt, ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, gemacht werden. Die Jakavi[®]-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi[®] bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Beenden der Behandlung

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 dem Beginn der Therapie gekommen ist.

Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sie eine Vergrößerung der Milzlänge von 40% im Vergleich zur Ausgangsgröße (entspricht ungefähr einer 25%igen Zunahme des Milzvolumens) erleiden und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

Schwangerschaft und Kontrazeption bei Frauen

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® eine effektive Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Jakavi® auftritt, muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden und eine sorgfältige Beratung hinsichtlich des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind erfolgen. Jakavi® darf nicht während der Stillzeit angewendet werden und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet werden. Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jakavi® hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden sedierenden Einfluss. Dennoch sollten Patienten, bei denen nach der Einnahme von Jakavi® ein Schwindelgefühl auftritt, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

Überdosierung

Es ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Jakavi® bekannt. Einzeldosen von bis zu 200 mg wurden bei vertretbarer akuter Verträglichkeit verabreicht. Bei wiederholter Gabe von höheren als den empfohlenen Dosen kommt es zu verstärkter Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Es sollte eine geeignete unterstützende Behandlung durchgeführt werden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse die Elimination von Ruxolitinib erhöht.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi® gehandhabt. Allerdings können Thrombozytentransfusionen, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein. Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Bei Patienten, die eine Anämie entwickeln, kann auch eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Dosis in Erwägung gezogen werden. Für Patienten mit einem Hämoglobin-Ausgangswert unter

10,0 g/dl wird eine häufigere Überwachung der hämatologischen Parameter und der klinischen Anzeichen und Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit Jakavi[®] in Zusammenhang stehen, empfohlen.

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. Ärzte sollten Patienten, die Jakavi[®] erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten und unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit und ohne assoziierte Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Jakavi[®] behandelt wurden, berichtet. Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden. Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

Nicht-melanozytäre Hautkrebserkrankungen (NMSC) wurden bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten berichtet. Die meisten dieser Patienten wiesen eine längere Behandlung mit Hydroxycarbamid und ein vorheriges NMSC oder prämaligne Hautläsionen in der Anamnese auf. Ein Kausalzusammenhang mit Ruxolitinib wurde nicht nachgewiesen. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi[®] verringert werden. Folgende Dosen (Einzeldosis von 10 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden bei PV-Patienten) sollten nur an den Dialysetagen nach jeder Dialysesitzung gegeben werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi[®] um etwa 50% verringert werden. Weitere Dosisanpassungen sollten von der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels abhängig gemacht werden.

Bei Patienten, die Jakavi[®] wegen einer Myelofibrose erhielten, wurde über Tuberkulose und progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) berichtet.

Wechselwirkungen

Ruxolitinib wird durch Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 eliminiert. Folglich können Arzneimittel, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen.

Wenn Jakavi[®] zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Jakavi[®], die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit Jakavi[®] im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ruxolitinib mit schwachen oder mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten dennoch bei Therapiebeginn engmaschig auf Zytopenien überwacht werden.

Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem CYP3A4-Induktor erhalten, sollten engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden

Ruxolitinib kann das P-Glykoprotein und das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) im Darm hemmen. Daraus resultiert möglicherweise eine erhöhte systemische Exposition von Substraten dieser Transporter, wie Dabigatranetixilat, Ciclosporin, Rosuvastatin und potenziell Digoxin. Zu therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) oder klinischer Überwachung dieser betroffenen Substanzen wird geraten. Es ist möglich, dass die potenzielle Hemmung von P-gp und BCRP im Darm minimiert werden kann, wenn die Zeit zwischen den Anwendungen so lang wie möglich ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Jakavi[®] mit zytoreduktiven Therapien oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser gleichzeitigen Anwendungen sind nicht bekannt.

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Jakavi[®] kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von Symptomen kommen. Es existieren Fallberichte von Patienten, die, besonders bei Anwesenheit einer akuten interkurrenten Erkrankung, bei Abbruch der Behandlung mit Jakavi schwerere Ereignisse erlitten. Bisher ist nicht bekannt, ob das abrupte Absetzen von Jakavi zu diesen Ereignissen beigetragen hat. 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.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Jakavi[®] entnommen (1).

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Ruxolitinib gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Jakavi[®] ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Ruxolitinib gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nachfolgende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der Extensionsphase der klinischen Prüfungen INCB 18424-351 und INC424A2352 einschließlich der Daten zu den zeitbezogenen Endpunkten (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Leukämie-freies Überleben) sollen jährlich zur Verfügung gestellt werden.	Jährlich, zeitgleich mit dem Jahrestag des <i>European Birth Date</i> (29.02.2008).
Eine Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung, um Langzeitwirksamkeits- und sicherheitsdaten von Ruxolitinib, einschließlich dem (späten) Erreichen des Ansprechens und der Dauer der (verschiedenen) Arten des Ansprechens, so wie die Inzidenz von UEs, einschließlich der hämatologischen Transformation und den Zweitmalignomen, aus der Studie B2301 zur Verfügung zu stellen.	Woche 80 CSR: Juni 2015 Finaler CSR: Dezember 2019

Die Informationen wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) für Jakavi® von 2012, dem CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report vom 22. Januar 2015 und den EPAR Annexen I-III für Jakavi® vom März 2015 entnommen (2-4).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Ruxolitinib gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung wurden im EU Safety Risk Management Plan (RMP), im European Public Assessment Report (EPAR) von 2012 und im CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report vom 22. Januar 2015 veröffentlicht (Tabelle 3-16) (3-5).

Tabelle 3-16: Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Myelosuppression	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht. CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm ³ Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung der Laborwerte, zur Dosisreduktion und zum Abbruch der Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Art des Risikos. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkungen Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie werden aufgeführt und beschrieben. Abschnitt 4.9 (Überdosierung):

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Beschreibung der Art des Risikos und Beschreibung unterstützender Therapien.</p>
<p>Infektionen (einschließlich Harnwegsinfekt und Herpes Zoster, ohne Tuberkulose)</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung und zur Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Natur des Risikos.</p> <p>Abschnitt 4.88 (Nebenwirkungen):</p> <p>Die Nebenwirkungen Harnwegsinfekt und Herpes zoster werden beschrieben.</p>
<p>Tuberkulose</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Abschnitt 4.8:</p> <p>Die Nebenwirkung Tuberkulose wird beschrieben.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	
<p>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Anweisungen zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigem Nierenversagen im Endstadium</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Anweisungen zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	
<p>Erhöhungen der Transaminasen</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkung „Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte“ ist aufgeführt.</p>
<p>Blutungen (Hämorrhagien)</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkungen Blutungsergebnisse, Blutergüsse, intrakranielle Blutung, gastrointestinale Blutung und andere Blutungsergebnisse werden aufgeführt und mit den entsprechenden Häufigkeiten beschrieben.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	
<p>Überexposition bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4 Inhibitoren oder Fluconazol</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Startdosis und häufige Überwachung der hämatologischen Parameter.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen):</p> <p>Wechselwirkungen, die zu Dosisverminderungen führen.</p>
<p>Anwendung mit CYP3A4 Induktoren wie Rifampicin</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen):</p> <p>Informationen zu Wechselwirkungen und Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosismodifikationen.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	
Mögliche Risiken		
Reaktivierung von Hepatitis B	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Ausführliche Angaben zu beobachteten Anstiegen der Hepatitis-B-Viruslast bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen. Empfehlung der Überwachung und Behandlung entsprechend der klinischen Leitlinien.</p>
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Ver-</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	gleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten	
Unerwünschte Ereignisse nach Absetzen von Ruxolitinib	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Entzugserscheinungen Graduelles Ausschleichen der Ruxolitinib Dosis sollte in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Das Wiederauftreten der Myelofibrose Symptome wird beschrieben.</p>
Erhöhter systolischer Blutdruck	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkung „erhöhter systolischer Blutdruck“ wird beschrieben.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Entwicklungstoxizitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T</p> <p>Zusätzliche Daten zum Ausgang von Schwangerschaften werden in der nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie gesammelt.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen): Schwangerschaft und Stillzeit.</p> <p>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ruxolitinib bei schwangeren Frauen vor.</p>
Nicht-melanozytärer Hautkrebs	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>CINC424B2301</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Polycythaemia-vera -Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Ruxolitinib und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder in Kombination mit zytoreduktiven Therapien	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Jakavi® wurde nicht untersucht.
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl unter 100.000/mm³	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm ³	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm ³ abgesetzt werden.
Sicherheit bei Myelofibrose-Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500/µl	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500/mm ³ abgesetzt werden.
Sicherheit bei pädiatrischen Patienten	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus von Ruxolitinib ist es möglich, dass es off-label bei Kindern angewendet wird. Verordnern wird durch die derzeitige Kennzeichnung von der Verschreibung bei Kindern abgeraten:

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p>
Risiken bei Gebrauch außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	<p>Verordnern wird durch die derzeitige Kennzeichnung von der Verschreibung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets abgeraten:</p> <p>Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</p>
Langzeitsicherheitsdaten, einschließlich sekundärer Malignitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Langzeitsicherheit und -verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>CINC424B2301</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Polycythaemia-vera -Patienten</p>	<p>Das Sicherheitsprofil von Ruxolitinib ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.</p> <p>Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.</p>
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen, deren Schweregrad von dem in klinischen Studien untersuchten abweicht*	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei älteren Patienten über 75 Jahren	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Informationen zur Dosierung bei älteren Patienten sind angeführt. Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Sicherheit in Sub-Populationen mit genetischen Polymorphismen*	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Effekt auf Knochenmarkfibrose*	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Nicht-interventionelle „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
<p>* Betrifft nur die Patientenpopulation mit Myelofibrose Abkürzungen: DSUR, Development Safety Update Report; PSUR, Periodic Safety Update Report; SmPC, Summary of Product Characteristics</p>		

Die Fachinformation und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) wurden zuletzt im März 2015 aktualisiert und enthalten alle in der Tabelle aufgeführten Maßnahmen.

Die Studien CINC424AIC01T, CINC424A2201, INCB 18424-351 und CINC424B2301 laufen derzeit noch. Die Studie CINC424A2352 ist bereits abgeschlossen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Ruxolitinib gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Therapiedauer

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 dem Beginn der Therapie gekommen ist.

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten nach Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als $50.000/\text{mm}^3$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $500/\text{mm}^3$ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Auch bei PV sollte die Behandlung unterbrochen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 8 g/dl liegt. Nach Anstieg der Blutzellzahlen über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Wenn die Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ fällt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden. Auch bei PV sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden,

wenn der Hämoglobinwert unter 12 g/dl sinkt; eine Dosisreduktion wird bei einem Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl empfohlen. Bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichender Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen kann die Dosis um maximal 5 mg zweimal täglich erhöht werden.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen.

Die maximale Dosis von Jakavi[®] beträgt 25 mg zweimal täglich.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Jakavi[®] entnommen (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche mit Ruxolitinib gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.4 wurden als Quellen die Fachinformation (1), der European Public Assessment Report von 2012 (3), der CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report vom 22. Januar 2015 (4), die EPAR Annexe I-III für Jakavi[®] vom März 2015 (2) und der „EU Safety Risk Management Plan“ (RMP) (5) herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. Stand: März 2015.
- (2) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Jakavi. Annex I-III. 2015 Mar.
- (3) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464. 2012 Apr 19.
- (4) European Medicines Agency. CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report. Procedure No.: EMA/CHMP/38213/2015-adopted. 2015 Jan 22.
- (5) EU Safety Risk Management Plan (RMP) Jakavi. 2015 Jan 27.