

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (Jakavi®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	53
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 Endpunkte	70
4.3.1.3.1.1 Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – RCT	70
4.3.1.3.1.1.1 Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie- Freiheit – RCT	78
4.3.1.3.1.1.2 Reduktion der Milzgröße – RCT	84

4.3.1.3.1.2	Vollständige hämatologische Remission – RCT	91
4.3.1.3.1.3	Klinisch-hämatologisches Ansprechen – RCT	98
4.3.1.3.1.4	Thromboembolische Ereignisse – RCT	105
4.3.1.3.1.5	Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) – RCT	110
4.3.1.3.1.6	Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT	129
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – RCT	137
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC) – RCT	144
4.3.1.3.1.9	Verträglichkeit – RCT	150
4.3.1.3.2	Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus – RCT	162
4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen – RCT	215
4.3.1.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	220
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	225
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	225
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	225
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	225
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	226
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	226
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	228
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	229
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	230
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	230
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	232
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	232
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	232
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	232
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	232
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	233
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	233
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	235
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	235
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	237
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	246
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	247
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	247

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	247
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	247
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	247
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	249
4.7	Referenzliste.....	250
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		262
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		268
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		271
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		272
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		300

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ..	15
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib vs. patientenindividuelle Therapie	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ..	29
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“	71
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“	79
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Reduktion der Milzgröße“	85
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Vollständige hämatologische Remission“	92
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“	99
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Thromboembolische Ereignisse“	106
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“	111
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“	130
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“	138
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“	145
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	151
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: häufige unerwünschte Ereignisse (Inzidenz $\geq 10\%$)	154
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	155
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Transformation der Erkrankung	158
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Teilpopulationen der zulassungskonform bzw. zulassungsüberschreitend behandelten Patienten	164
Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse – Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße	168
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse – Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit	169
Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse – Reduktion der Milzgröße	171
Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse – Vollständige hämatologische Remission	173
Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse – Klinisch-hämatologisches Ansprechen	175
Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse – Thromboembolische Ereignisse	177
Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse – Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)...	178
Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse – Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)	198
Tabelle 4-59: Sensitivitätsanalyse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30).....	204
Tabelle 4-60: Sensitivitätsanalyse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC).....	208
Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse – Verträglichkeit.....	211
Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse – Verträglichkeit: häufige unerwünschte Ereignisse (Inzidenz $\geq 10\%$).....	212
Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse – Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	214
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“	216

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“	218
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	226
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	226
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	227
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	227
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	228
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	230
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	230
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	233
Tabelle 4-75: Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib vs. patientenindividuelle Therapie ..	242
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	246
Tabelle 4-77: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE	263
Tabelle 4-78: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE	264
Tabelle 4-79: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Database of Systematic Reviews.....	265
Tabelle 4-80: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials	266
Tabelle 4-81: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov	268
Tabelle 4-82: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	269
Tabelle 4-83: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register.....	269
Tabelle 4-84: Suche im ICTRP Search Portal.....	269
Tabelle 4-85 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov	272
Tabelle 4-86 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	275
Tabelle 4-87 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register.....	277
Tabelle 4-88 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal	280
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPONSE (CINC424B2301)	285

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPONSE..... 301

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 4-2: Design der Zulassungsstudie RESPONSE	61
Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens	75
Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens	82
Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens	96
Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens	103
Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung des TSS sowie der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn	126
Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen	134
Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf	135
Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Abbildung 4-13: Flow-Chart zum Patientenfluss in der RESPONSE-Studie (Primäranalyse)	299

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BAT	Best Available Therapy
bid	Bis in die (lat., zweimal täglich)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European Leukemia Net
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
ET	Essentielle Thrombozythämie
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FWER	Familywise error rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IDR	Incidence Density Ratio
IFN	Interferon

IIT	Investigator Initiated Trial
IMiDs	Immunomodulatory drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IVRS/IWRS	Interactive Voice/Web Response System
JAK	Januskinase
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least Square Means
MDRD-eGFR	Modification of Diet in Renal Disease – estimated Glomerular Filtration Rate
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MID	Minimal important difference
MPN-PAF	Myeloproliferative Neoplasm Pruritus Assessment Form
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Not applicable
NCI	National Cancer Institute
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PGIC	Patient Global Impression of Change
PPS	Per-Protocol Set
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PRO	Patient Reported Outcome
PSIS	Pruritus Symptom Impact Scale
PT	Preferred Term
PV	Polycythaemia vera
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio

SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ruxolitinib (Jakavi®) im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes bei der Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxycarbamid sind, auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße, Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit, Reduktion der Milzgröße, klinisch-hämatologische Ansprechparameter, thromboembolische Ereignisse, transformationsfreies Überleben, Linderung der Krankheitssymptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Ruxolitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen möglichst vollständigen Studienpool für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib zu generieren, wurde außerdem eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Suchregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Ruxolitinib im Indikationsgebiet „Polycythaemia vera“ gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib basierte auf vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Übersicht über diese Kriterien ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind
E2	Intervention	Ruxolitinib (Jakavi®)
E3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit <u>und</u> Reduktion der Milzgröße • Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit • Reduktion der Milzgröße • Klinisch-hämatologische Ansprechparameter (vollständige hämatologische Remission, klinisch-hämatologisches Ansprechen) • Thromboembolische Ereignisse • Transformationsfreies Überleben • Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF, EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, PGIC) • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E6	Studiendauer	Mindestens 6 Monate
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde außerdem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Da nur eine Studie in die Bewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie RESPONSE, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid untersucht wurden. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy, BAT). Aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten bestand diese bei 75% der Patienten in einem erneuten Therapieversuch mit Hydroxycarbamid oder – abgesehen von der bedarfsorientierten Durchführung von Phlebotomien sowie der Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin – keiner gesonderten medikamentösen Therapie, bei 25% der Patienten entschied sich der behandelnde Arzt gemäß den Therapieempfehlungen von Leitlinien für den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der bestehenden Zulassungsindikation. Da keine zugelassenen Behandlungsalternativen existieren, entspricht auch der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht von Novartis einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen zeigen außerdem, dass die Ergebnisse für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind und die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das Merkmal der Zulassung beeinflusst werden. Auch bei einer restriktiven Auslegung der patientenindividuellen Therapie hinsichtlich des Zulassungsstatus der eingesetzten Therapieoptionen können somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib herangezogen werden. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten lassen sich dabei wie folgt zusammenfassen:

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße

Der Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit¹ und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ war der primäre Endpunkt der Studie. Dieses Ziel wurde unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant häufiger erreicht als unter der Vergleichstherapie (20,9% vs. 0,9%; $p < 0,0001$). Bei der Mehrzahl der Patienten blieb ein im Ruxolitinib-Arm erreichtes Ansprechen über einen klinisch relevanten Zeitraum stabil. So lag die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen für mindestens 48 Wochen beizubehalten, bei 94%. Auch der Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen, einer der beiden wichtigsten sekundären Endpunkte, war für Ruxolitinib signifikant höher als für die Kontrolle (19,1% vs. 0,9%; $p < 0,0001$). Der Nutzen der Behandlung zeigte sich dabei in allen

¹ Die Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit war definiert als Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8, wobei Phlebotomien immer dann durchgeführt werden durften aber auch mussten, wenn ein Hämatokrit von $> 45\%$ bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von $> 48\%$ vorlag.

vorab definierten Subgruppen, unabhängig vom Geschlecht oder Alter der Patienten, ihrer Hautfarbe bzw. Ethnie, dem Hydroxycarbamid-Status oder der Milzgröße zu Studienbeginn.

Insgesamt erreichten 77,3% der Patienten im Ruxolitinib-Arm zumindest eine Komponente des primären Endpunkts. Bei 60,0% wurde eine **Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit** dokumentiert, während dies nur bei 19,6% der BAT-Patienten der Fall war ($p < 0,0001$). Eine **Reduktion des Milzvolumens** um $\geq 35\%$ konnte bei 38,2% der Patienten unter Ruxolitinib aber nur bei 0,9% der Patienten unter der Vergleichstherapie nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Gegenüber dem Ausgangswert erreichten Patienten im Ruxolitinib-Arm eine mediane Abnahme des Milzvolumens um 32,2%, wohingegen es im Kontrollarm sogar zu einer Zunahme des Milzvolumens um median 2,7% kam.

Klinisch-hämatologische Ansprechparameter

Einer der beiden wichtigsten Endpunkte der RESPONSE-Studie war der Anteil der Patienten mit einer **vollständigen hämatologischen Remission** nach 32 Wochen (d.h. Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$). Während 23,6% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten alle drei Kriterien erfüllten, traf dies nur auf 8,9% der Patienten unter BAT zu ($p = 0,0028$). Auch der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen ein **klinisch-hämatologisches Ansprechen** basierend auf den Kriterien des European Leukemia Net (ELN) erreicht hatten (d.h. Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und/oder Milzvolumenreduktion $\geq 35\%$, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$), war im Ruxolitinib-Arm signifikant höher als im Vergleichsarm (63,6% vs. 19,6%; $p < 0,0001$).

Thromboembolische Ereignisse

In Bezug auf das Auftreten thromboembolischer Komplikationen zeigte sich ebenfalls ein klarer Vorteil der Ruxolitinib-Therapie. So war nach 32 Wochen nur bei einem Patienten (0,9%) im Ruxolitinib-Arm aber bereits bei 6 Patienten (5,4%) im Kontrollarm ein thromboembolisches Ereignis aufgetreten ($p = 0,1200$). Beim Datenschnitt für die Primäranalyse wurde aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit unter Ruxolitinib eine zeitadjustierte Analyse durchgeführt. Während die Zahl der Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Ereignis pro 100 Patientenjahre in der Ruxolitinib-Gruppe nur bei 1,18 lag, ergab sich für den Vergleichsarm eine Inzidenzdichte von 8,24 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Dies entspricht einer signifikanten Senkung der Thromboembolierate unter der Therapie mit Ruxolitinib um 86% (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; $p = 0,0171$).

Linderung der Krankheitssymptomatik

Die Linderung der Krankheitssymptomatik wurde mit Hilfe des **MPN-SAF**-Tagebuches erfasst, mit dem über 14 Items die charakteristischen Symptome der Polycythaemia vera (Juck-

reiz, Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand, Müdigkeit, Bauchbeschwerden, Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen, Konzentrationsprobleme, Schwindel, Rötung der Haut, Sehstörungen und Ohrgeräusche) abgefragt und in Summenscores (TSS) zusammengefasst werden. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des alle Items umfassenden TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen war unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant höher als unter der Kontrollbehandlung (48,6% vs. 4,9%; $p < 0,0001$). In der Ruxolitinib-Gruppe konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des TSS-14 nachgewiesen werden, wobei der Rückgang bei median 49,6% lag. Einige Patienten waren sogar vollständig symptomfrei. Im Vergleichsarm kam es hingegen beim überwiegenden Teil der Patienten zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Auch die Auswertung der Symptomcluster-Scores, die jeweils Splenomegalie-, Hyperviskositäts- bzw. Zytokin-bedingte Symptome erfassen, sowie die Ergebnisse zu den Einzel-Items bestätigen den signifikanten Vorteil der Ruxolitinib-Therapie.

Als weiteres Instrument zur Erfassung der Krankheitssymptomatik dienten die Symptomskalen des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens. Auch hier konnte unter der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf nahezu alle Symptome eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn festgestellt werden. In der Kontrollgruppe kam es dagegen – wenn überhaupt – nur zu einer minimalen Verbesserung der Werte, häufig wurde sogar eine Verschlechterung beobachtet. Ein signifikanter Vorteil für Ruxolitinib zeigte sich dabei für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der Lebensqualitätsskalen des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens erhoben. Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib erfuhren über alle Bereiche hinweg eine deutliche Verbesserung gegenüber Studienbeginn, wohingegen Patienten unter der Vergleichstherapie meist sogar eine Verschlechterung hinnehmen mussten. Nach 32 Wochen konnte sowohl bei der Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei vier der fünf Funktionsskalen (körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber der Kontrollbehandlung nachgewiesen werden.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Ruxolitinib wird auch durch die mit Hilfe des **PGIC**-Fragebogens erhobenen Daten bestätigt, mit dem der Patient die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes gegenüber Behandlungsbeginn über eine 7-stufige Skala bewertet („sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“). Nach 32 Wochen schätzten 78,2% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten aber nur 33,0% der BAT-Patienten ihre Verfassung im Vergleich zu Studienbeginn als besser ein. Dagegen war der Anteil

der Patienten, bei denen keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung des klinischen Gesamtzustandes dokumentiert wurde, im Kontrollarm deutlich höher (58,9% vs. 7,3%).

Verträglichkeit

Die Ergebnisse der RESPONSE-Studie bestätigen die gute Verträglichkeit von Ruxolitinib, die bereits aus der Anwendung bei Myelofibrose-Patienten bekannt ist. So war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Ruxolitinib-Arm nur geringfügig häufiger auf (13,6% vs. 9,0%). Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen war mit 6,4% unter Ruxolitinib zwar etwas höher als unter BAT (0,9%), allerdings hatten im Kontrollarm zusätzlich sechs Patienten (5,4%) ihre BAT-Behandlung aufgrund von Unverträglichkeit gewechselt. Insgesamt entspricht das Sicherheitsprofil von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera dem bei Myelofibrose-Patienten, allerdings traten Anämien und Thrombozytopenien deutlich seltener auf und wurden in keinem Fall als schwerwiegend eingestuft. Die Inzidenz von Blutungen und Infektionen war im Ruxolitinib-Arm ebenfalls nicht auffallend erhöht. Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme.

Zusammenfassung

Ruxolitinib stellt somit eine gut verträgliche neue Therapieoption für Patienten mit Polycythaemia vera dar, die zu einer effizienten Kontrolle des gesteigerten Hämatokrits, einer klinisch relevanten, lang anhaltenden Reduktion der Splenomegalie, einer deutlichen Verminderung der belastenden Krankheitssymptomatik sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führt und das Risiko thromboembolischer Komplikationen signifikant reduziert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie RESPONSE, in der die Wirksamkeit von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz

gegenüber Hydroxycarbamid untersucht wurde. Aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen für Ruxolitinib gegenüber der patientenindividuellen Therapie hinsichtlich der Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit² dabei wie folgt (Tabelle 4-2):

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

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

² Da noch keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorliegen, entfällt die Darstellung zur Kategorie „Mortalität“.

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

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

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib vs. patientenindividuelle Therapie

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

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ruxolitinib (Jakavi®) im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes bei der Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxycarbamid sind, auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße, Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit, Reduktion der Milzgröße, klinisch-hämatologische Ansprechparameter, thromboembolische Ereignisse, transformationsfreies Überleben, Linderung der Krankheitssymptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Nach der oben formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ruxolitinib (Jakavi®) wurden folgende Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation soll Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) sind, einschließen. Da Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein müssen, entspricht die Patientenpopulation der in Deutschland geltenden Zulassungsindikation (1).

Intervention:

Die Intervention ist – entsprechend der Zulassung – Ruxolitinib (Jakavi®) in einer Anfangsdosierung von 10 mg zweimal täglich (1).

Vergleichsintervention:

Die Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt (2): „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.“

Endpunkte:

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit

Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität angibt. Für das vorliegende Dossier werden deshalb folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße
- Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit
- Reduktion der Milzgröße
- Klinisch-hämatologische Ansprechparameter
 - Vollständige hämatologische Remission
 - Klinisch-hämatologisches Ansprechen
- Thromboembolische Ereignisse
- Transformationsfreies Überleben
- Linderung der Krankheitssymptomatik
 - Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)-Patiententagebuch
 - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- Patient Global Impression of Change (PGIC)

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher eingegangen.

Studientypen:

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen nur RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden (3). Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden

können. Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie tierexperimentelle Studien und In-vitro-Untersuchungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Studiendauer:

Da Ruxolitinib zur Dauertherapie eingesetzt wird und zudem in der Fachinformation eine Überprüfung des Nutzens der Behandlung mit Ruxolitinib nach 6 Monaten empfohlen wird (1), wird insgesamt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten in der randomisierten Behandlungsphase als sinnvoll erachtet (4).

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind
E2	Intervention	Ruxolitinib (Jakavi®)
E3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit <u>und</u> Reduktion der Milzgröße • Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit • Reduktion der Milzgröße • Klinisch-hämatologische Ansprechparameter (vollständige hämatologische Remission, klinisch-hämatologisches Ansprechen) • Thromboembolische Ereignisse • Transformationsfreies Überleben • Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF, EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, PGIC) • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E6	Studiendauer	Mindestens 6 Monate
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Ruxolitinib im Indikationsbereich „Polycythaemia vera“ zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Allerdings wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des Filters nach Wong et al. auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt (5), um das Verzerrungspotenzial auf Studienebene so weit wie möglich niedrig zu halten. Die Suche wurde am 30. September 2014 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 4. Februar 2015 statt. Da die Cochrane Library bei einer Suche über die Plattform Ovid nur vierterjährlich aktualisiert wird und sich dadurch eine automatische Begrenzung des Zeitsegments bis Dezember 2014 ergab, wurde die Suche in dieser Datenbank am 1. April 2015 erneut wiederholt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen

PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf „polycythemia vera” und “ruxolitinib” bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 30. September 2014. Eine Aktualisierung fand am 4. Februar 2015 statt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (clinical study report, CSR) sowie verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. den relevanten Publikationen entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, da diese in den verschiedenen Armen einer Studie ausgeglichen sein müssen und das untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ für Patienten mit Polycythaemia vera sein sollte. Die Beschreibung umfasst dabei demographische Charakteristika wie Alter und Geschlecht der Patienten, ihre Hautfarbe sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status erfasst und der Anteil der Patienten mit Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid sowie die Dauer der vorangegangenen Hydroxycarbamid-Therapie angegeben. Außerdem wurden bereits stattgehabte thromboembolische Ereignisse, die Milzgröße und verschiedene krankheitsrelevante Blutwerte (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) dokumentiert.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt. Dabei wurden folgende Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße
- Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit
- Reduktion der Milzgröße
- Klinisch-hämatologische Ansprechparameter
 - Vollständige hämatologische Remission
 - Klinisch-hämatologisches Ansprechen
- Thromboembolische Ereignisse
- Transformationsfreies Überleben
- Linderung der Krankheitssymptomatik
 - Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)-Patienten-tagebuch
 - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- Patient Global Impression of Change (PGIC)

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

Die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte begründet sich dabei wie folgt:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (6). Auch in einem kürzlich veröffentlichten Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das

Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben (7). Allerdings muss für die Erhebung des Gesamtüberlebens häufig ein sehr langer Beobachtungszeitraum angesetzt werden (8-10). Dies ist zum Beispiel für Patienten mit Polycythaemia vera relevant, die trotz der Schwere der Erkrankung eine vergleichsweise lange Überlebensdauer haben (11-14). Die Bestimmung des Gesamtüberlebens ist somit zwar patientenrelevant, im vorliegenden Indikationsgebiet in der frühen Phase der Zulassung jedoch nur bedingt für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ruxolitinib geeignet.

Zusammengesetzter Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße

Über den zusammengesetzten Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ wird der Anteil der Patienten erfasst, die sowohl eine Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des krankhaft erhöhten Hämatokrits als auch eine klinisch relevante Reduktion der Splenomegalie erreicht haben und damit umfassend von einer Behandlung profitieren. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich aus der Patientenrelevanz der Einzelkriterien, die in den folgenden beiden Abschnitten dargestellt ist. Dabei ist zu beachten, dass der kombinierte Endpunkt ein eher konservatives Maß für den Therapieeffekt der zu untersuchenden Intervention darstellt, da ausschließlich Patienten, die beide Einzelkriterien erreicht haben, als Responder gewertet werden.

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit

Das klinische Bild der Polycythaemia vera wird vor allem durch die gesteigerte Erythropoese bestimmt (15). Der erhöhte Hämatokrit und die konsekutiv gesteigerte Blutviskosität führen zu Mikrozirkulationsstörungen und damit assoziierten Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel, Parästhesien, Akrozyanose und der unter Umständen sehr schmerzhaften Erythromelalgie (16-20). Dazu kommt ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen, die im gesamten Gefäßsystem auftreten können und eine der wichtigsten Ursachen für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität darstellen (15-19).

Verschiedene Studien belegen den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatokrit und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse (21-23). So zeigen die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie CYTO-PV, dass die Rate schwerer thrombotischer Komplikationen und kardiovaskulär bedingter Todesfälle bei einem Hämatokrit von 45-50% signifikant höher ist als bei Werten unter 45% (HR = 3,91 [1,45-10,53]; p = 0,007) (22). Im Vordergrund der Therapie steht deshalb zunächst die Einstellung des krankhaft erhöhten Hämatokrits durch Aderlass (Phlebotomie), wobei nach Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien ein Zielhämatokrit von < 45% ange-

strebt werden soll (15;24-26). Durch den Aderlass kann die Blutviskosität meist erfolgreich gesenkt werden, allerdings wird die regelmäßige Durchführung von Phlebotomien von den Patienten oft als lästig empfunden, weshalb das angestrebte Therapieziel aufgrund inkonsequenter Behandlung häufig nicht erreicht wird (27-29). So können Aderlässe bei Patienten mit Polycythaemia vera sehr schwierig sein, weil das Blut wegen der hohen Blutviskosität kaum fließt (30). Insbesondere bei wiederholten Phlebotomien berichten Patienten oft über Schwindel und Fatigue (26;29). Andere Nebenwirkungen sind Hämatome, Schmerzen, die Irritation oder Schädigung von Nerven in der Nähe der Punktionsstelle, Übelkeit, Erbrechen sowie vasovagale Synkopen (29;31-33). Eine weitere Komplikation stellt das Auftreten eines symptomatischen Eisenmangels dar, der wegen der Gefahr eines erneuten Hämatokrit-Anstiegs jedoch nicht substituiert werden soll (15;27;34;35). Da Granulozyten und Thrombozyten aufgrund ihrer gegenüber den Erythrozyten deutlich kürzeren Lebensdauer schnell wieder regeneriert werden, kann die Aderlasstherapie außerdem keine Kontrolle der mit der Erkrankung einhergehenden Leukozytose oder Thrombozytose bewirken, die ebenfalls prognostisch relevant sind (27;36). Im Gegenteil, in der Folge der Phlebotomien kommt es häufig sogar zu einem weiteren Anstieg der Thrombozytenzahl und teilweise schweren Thrombozytosen, die durch den Aderlass-induzierten Eisenmangel noch verstärkt werden und vor allem unter der gleichzeitigen Therapie mit Antikoagulantien zu gravierenden Blutungen führen können (15;26;27;36-38).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der Kontrolle des krankhaft erhöhten Hämatokrits unter 45% bei der Therapie der Polycythaemia vera eine entscheidende Bedeutung zukommt (30). Allerdings ist die kontinuierliche Behandlung mit Aderlässen für den Patienten unangenehm und mit der Gefahr verschiedener Komplikationen verbunden. Das Erreichen einer adäquaten Hämatokrit-Kontrolle unabhängig von der Notwendigkeit von Phlebotomien ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Dementsprechend stellt die Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit eines der wichtigsten Kriterien des European Leukemia Net (ELN) für ein klinisch-hämatologisches Ansprechen dar, wobei ein Ansprechen von mindestens 12 Wochen als dauerhaft gilt (24;39;40).

Reduktion der Milzgröße

Die Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) stellt eine häufige Komplikation der Polycythaemia vera dar (41). Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung leidet ein signifikanter Teil der Patienten unter einer Splenomegalie, die Prävalenz nimmt jedoch im Verlauf der Erkrankung zu (36). Die vergrößerte Milz ist teilweise durch die Bauchdecke nach außen sichtbar und drückt gleichzeitig auf andere innere Organe (41;42). Dabei kommt es zu weiteren klinisch relevanten Symptomen wie Bauchschmerzen, vorzeitigem Sättigungsgefühl, Übelkeit und

Gewichtsverlust (27;41). Milzinfarkt und Pfortaderhochdruck sind andere mit einer Splenomegalie assoziierte Komplikationen (41;43). Der Zusammenhang zwischen der krankheitsbedingten Milzvergrößerung und dem Auftreten weiterer klinischer Symptome wurde kürzlich in einer prospektiven Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera systematisch untersucht. Gegenüber Patienten ohne Splenomegalie litten Patienten mit Splenomegalie verstärkt unter vorzeitigem Sättigungsgefühl, Bauchbeschwerden, Fatigue, Inaktivität, Konzentrationsproblemen und Juckreiz (jeweils $p < 0,01$) (44).

Die Vergrößerung der Milz ist somit mit einer Vielzahl belastender, klinisch relevanter Symptome assoziiert und wird von den Betroffenen als gravierende Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes erlebt (45). Zugleich stellt die Splenomegalie bei Patienten mit Polycythaemia vera einen unabhängigen Prognosefaktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar (46). Die Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens ist somit unmittelbar patientenrelevant. Dementsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ruxolitinib in der Indikation Myelofibrose eine „lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens“ als patientenrelevant anerkannt und die Nutzenbewertung von Ruxolitinib folglich unter anderem auf dem Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ abgestellt (47). Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt im European Public Assessment Report (EPAR) zu Ruxolitinib, dass eine Milzvolumenreduktion nach klinischen Erfahrungen mit einer Verminderung der abdominalen Symptome verbunden ist und insbesondere ein Rückgang des Milzvolumens um $\geq 35\%$, was einer Reduktion der Milzlänge um 50% entspricht, klinisch bedeutsam ist (48). Darüber hinaus stellt die Reduktion der Splenomegalie eines der wichtigsten Kriterien des ELN für das Erreichen eines klinisch-hämatologischen Ansprechens dar (24;39;40).

Klinisch-hämatologische Ansprechparameter

Neben der Kontrolle des krankhaft erhöhten Hämatokrits sowie der Reduktion der Milzgröße kommt bei der Behandlung der Polycythaemia vera insbesondere der Normalisierung der erhöhten Thrombozyten- und Leukozytenzahlen eine zentrale Bedeutung zu (24;39). Die unmittelbare Patientenrelevanz ergibt sich dabei einerseits aus dem direkten Zusammenhang zwischen der erhöhten Thrombozytenzahl und dem Auftreten symptomatischer Mikrozirkulationsstörungen (49;50), andererseits aus der prognostischen Relevanz beider Parameter (16;37;51). So ist sowohl das Transformationsrisiko als auch die Mortalitätsrate bei Patienten mit Leukozytose signifikant erhöht (14;52-54). Darüber hinaus haben Patienten mit einer Leukozytenzahl von $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber Patienten, deren Leukozytenwerte im Normalbereich liegen ($< 10 \times 10^9/l$), ein signifikant höheres Thromboserisiko (55). Umgekehrt ist die Normalisierung der Leukozytenzahl unter der Therapie mit Hydroxycarbamid mit einer sta-

tistisch signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate assoziiert (56). Patienten, deren Thrombozytenzahl unter der Therapie nicht auf $< 400 \times 10^9/l$ gesenkt werden kann, haben dagegen ein signifikant höheres Thrombose- und Blutungsrisiko (56). Insbesondere bei massiven Thrombozytosen kann es dabei als Konsequenz eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms zu klinisch relevanten Blutungen kommen (15;50;57).

In der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studie wurde der Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission bzw. mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen als Endpunkte untersucht (58). Eine vollständige hämatologische Remission war dabei definiert als das Erreichen einer Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit, einer Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ sowie einer Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$. Die Definition des klinisch-hämatologischen Ansprechens beruht auf den ELN-Kriterien für ein vollständiges bzw. partielles Ansprechen, d.h. Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und/oder Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ (39). Basierend auf der Patientenrelevanz der Einzelkriterien sind die Endpunkte „Vollständige hämatologische Remission“ und „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ damit ebenfalls patientenrelevant.

Thromboembolische Ereignisse

Das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen stellt eine der wichtigsten Ursachen für die mit der Polycythaemia vera assoziierte Morbidität und Mortalität dar (16;19). So liegt die Rate thromboembolischer Komplikationen mit 3% bis 5% pro Jahr bzw. 20% bis 40% im Gesamtverlauf deutlich über dem Risiko der vergleichbaren Bevölkerung (15). Insgesamt stellen kardiovaskuläre Komplikationen mit über 40% die häufigste Todesursache bei Patienten mit Polycythaemia vera dar (16). Die Verhinderung thromboembolischer Ereignisse ist deshalb eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der Polycythaemia vera und damit in höchstem Maße patientenrelevant (15;16;24). Demgemäß hat auch das IQWiG die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts festgestellt (59;60).

Transformationsfreies Überleben

In der in die Bewertung eingeschlossenen Studie RESPONSE war das transformationsfreie Überleben definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Myelofibrose (nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie) oder einer akuten myeloischen Leukämie (definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$) (61).

Der Übergang in eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) stellt eine mögliche Langzeitkomplikation der Polycythaemia

vera dar (27), wobei das 10-Jahresrisiko für die Entstehung einer PPV-MF bzw. AML bei circa 10% bzw. 6% liegt (62). Die Transformation der Erkrankung geht nicht nur mit weiteren klinischen Symptomen einher, deren Auftreten bzw. Ausbleiben unmittelbar patientenrelevant ist, sondern ist auch mit einer deutlich ungünstigeren Überlebensprognose verbunden (63-65). So beträgt das mediane Gesamtüberleben bei Myelofibrose-Patienten nach der Diagnosestellung nur noch etwa 6 Jahre (63). Beim Übergang in eine akute myeloische Leukämie, die nur äußerst schwer behandelbar ist, sinkt die Lebenserwartung sogar auf weniger als 6 Monate (24;66). Die Verhinderung der leukämischen bzw. fibrotischen Transformation stellt deshalb ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der Polycythaemia vera dar und ist damit in höchstem Maße patientenrelevant (15;24).

Linderung der Krankheitssymptomatik

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Polycythaemia vera stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustands als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität (67-71). Die Linderung der Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die durch die Polycythaemia-vera-Symptome bedingte Krankheitslast wurde in der eingeschlossenen Studie mit Hilfe des modifizierten MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form)-Patiententagebuches quantitativ erfasst (58). Das MPN-SAF-Tagebuch ist ein speziell zur Erhebung von Symptomen der Polycythaemia vera entwickeltes Instrument, über das die folgenden 14 charakteristischen Symptome der Erkrankung erfasst werden: Juckreiz, Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand, Müdigkeit, Bauchbeschwerden, Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen, Konzentrationsprobleme, Schwindel, Rötung der Haut, Sehstörungen und Ohrgeräusche (58). Der Fragebogen quantifiziert die Ausprägung der Symptome jeweils in Bezug auf die höchste Intensität innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer numerischen Skala (von 0-10). Aus den 14 Items ergibt sich durch Addition der Scores für die jeweiligen Einzelsymptome der Gesamtscore TSS-14 (Total Symptom Score), der die Krankheitslast quantitativ erfasst (58).

Die Entwicklung des MPN-SAF-Tagebuches erfolgte in Übereinstimmung mit den Leitlinien der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zu patientenbezogenen Endpunkten (72) auf Basis anderer validierten Erhebungsinstrumente wie dem MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form)-Fragebogen (73;74) sowie einer früheren Version des MPN-SAF-Fragebogens (75;76). Die Ergebnisse des MPN-SAF-Patiententagebuches bei der Erhebung der Polycythaemia-vera-Symptomatik korrelieren mit denen ande-

rer Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen wie dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (77) sowie der PGIC (Patient Global Impression of Change)-Bewertung (78). Dabei wird eine Verbesserung im TSS-14 um $\geq 50\%$ von den Patienten als bedeutend eingestuft: 94,4% der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ beschrieben ihre Verfassung im PGIC als „viel“ oder „sehr viel“ besser (79). Darüber hinaus zeigte sich für diese Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung in allen Subskalen des QLQ-C30-Fragebogens (79). Eine detaillierte Beschreibung der Validierung und der Validität des MPN-SAF-Patiententagebuches ist im beigefügten Evidenz-Dossier dokumentiert (80).

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens herangezogen. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen, mit dem neben der Lebensqualität auch generelle Symptome von Krebspatienten erfasst werden (77). Auch das IQWiG bestätigt, dass die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 grundsätzlich für den Endpunkt Symptomatik als valide angesehen werden können (4). Eine ausführliche Beschreibung des Fragebogens erfolgt nachfolgend im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten (7). Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Auch der Erhalt der Lebensqualität stellt gerade in der palliativen Situation, die auf Dauer fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert (77). Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden, sowie einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten erfassen (77). Osoba und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (minimal important difference, MID) durch den Fragebogen (81). Dementsprechend wird eine Veränderung der Skala von 5-10 Punkten vom Patienten als „gering“ empfunden, eine

Veränderung um 10-20 Punkte als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß“. Bei dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich somit um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag (77;81). Auch das IQWiG bestätigt, dass das Instrument als valide und für die Bewertung der Lebensqualität relevant angesehen werden kann (82-84). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome zur Messung der Krankheitssymptomatik dienten (82;84-86).

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte außerdem mit Hilfe des PGIC (Patient Global Impression of Change)-Fragebogens (58). Mit diesem wird die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn aus Sicht des Patienten über eine 7-stufige Skala bewertet („sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“). Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Erhebungsinstrument, das indikationsübergreifend zur Bewertung des individuellen Therapieerfolgs eingesetzt wird (74;78;87-91).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen. Stattdessen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf der Ebene der Einzelstudie RESPONSE dargestellt. So wurde der Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ auch ohne Adjustierung nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl $> 15 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl $> 600 \times 10^9/l$) zu Studienbeginn ausgewertet. Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Total Symptom Score (TSS) um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen“ wurde außerdem eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, im Rahmen derer auch Patienten ohne TSS-Bestimmung zu Studienbeginn oder nach 32 Wochen berücksichtigt wurden (ITT-Analyse). Patienten mit fehlenden Werten wurden dabei als Non-Responder gewertet. Zusätzlich wurde für diesen Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse vorgenommen, in der fehlende Werte entsprechend der LOCF (last observation carried forward)-Methode durch den letzten von einem Patienten vorliegenden Wert ersetzt wurden. Weitere Sensitivitätsanalysen sind im Studienbericht der RESPONSE-Studie dargestellt.

Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus

Im Kontrollarm der in die Bewertung eingeschlossenen Studie RESPONSE erhielten die Patienten die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie. Diese bestand bei 75% der Patienten in einem erneuten Therapieversuch mit Hydroxycarbamid oder keiner gesonderten medikamentösen Therapie, bei 25% der Patienten wählte der Arzt gemäß Leitlinienempfehlung Arzneimittel außerhalb des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus⁹. Aufgrund des Fehlens zugelassener Behandlungsalternativen entspricht der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Medikamente in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht von

⁹ Patienten beider Behandlungsarme erhielten außerdem niedrig dosiertes Aspirin oder ein alternatives Antithrombotikum sowie bedarfsorientiert Phlebotomien.

Novartis ebenfalls einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Um dem G-BA zusätzlich eine Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Zulassungsindikation zu ermöglichen, wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus durchgeführt und eine Auswertung für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten zur Verfügung gestellt. Dabei wurden in der Kontrollgruppe ausschließlich Patienten berücksichtigt, die mit einer Arzneimitteltherapie innerhalb der bestehenden Zulassungsindikation behandelt wurden (d.h. Patienten, die im Rahmen der BAT entweder Hydroxycarbamid oder keine zusätzliche medikamentöse Therapie erhielten). Ergänzend wurden alle Ergebnisse auch getrennt für Patienten dargestellt, bei denen der Arzt den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Interferon- α /PEG-Interferon- α , Anagrelid, Pipo-broman oder Lenalidomid als beste verfügbare Therapie gewählt hatte.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts von Ruxolitinib zu erhalten, wurde für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“ (primärer Endpunkt der eingeschlossenen Studie RESPONSE) eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre)
- Hydroxycarbamid-Status (Resistenz, Intoleranz)
- Tastbare Milzlänge zu Studienbeginn (< 10 cm, ≥ 10 cm)
- Hautfarbe (Weiße, Nicht-Weiße)
- Land (USA, andere)
- Ethnie (Latino, Nicht-Latino)

Außerdem wurde eine a priori geplante Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ durchgeführt. Die Analyse erfolgte dabei getrennt nach Trombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl $> 15 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl $> 600 \times 10^9/l$).

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurden neben den Ansprechraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen auch die Differenz der Ansprechraten zwischen den Gruppen, das relative Risiko sowie das Odds Ratio angegeben und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenvariable* erweitert. Entsprechend den Empfehlungen des IQWiG wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation bzw. ein p-Wert zwischen $0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation gewertet (3). Lag mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben den einzelnen Subgruppenergebnissen auch die zugehörigen p-Werte berichtet.

Da Post-hoc-Analysen von nicht präspezifizierten Subgruppen aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen sind, wurden im vorliegenden Dossier keine gesonderten Post-hoc-Analysen durchgeführt (92;93). So können die Ergebnisse von post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden (3). Generell sind Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Dies gilt insbesondere für die Durchführung von nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen, da diese Faktoren bereits bei der Planung einer Studie berücksichtigt werden müssten. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) (3;93-96). Post-hoc-Analysen von Subgruppen sind daher nicht dazu geeignet, definitive Schlüsse über das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe zu ziehen, sondern dienen vielmehr der Hypothesengenerierung (92;94;97).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

¹⁰ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁵.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁴ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CINC424B2301 RESPONSE 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	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Oktober 2010, voraussichtlich bis Januar 2019	1. Ruxolitinib (10 mg bid) 2. BAT (nach Ermessen des Prüfarztes)
CINC424B2401 RESPONSE 2 Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant or intolerant	nein	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit März 2014, voraussichtlich bis April 2020	1. Ruxolitinib (10 mg bid) 2. BAT (nach Ermessen des Prüfarztes)
EUCTR2011-005279-18-GB MAJIC A randomised study of best available therapy versus JAK inhibition in patients with high risk polycythaemia vera or essential thrombocythaemia who are resistant or intolerant to hydroxycarbamide	nein	nein*	Laufend, rekrutiert noch	Seit August 2012, voraussichtlich bis August 2020	1. Ruxolitinib (10 mg bid bei PV bzw. 25 mg bid bei ET) 2. BAT (nach Ermessen des Prüfarztes)
* Investigator Initiated Trial (IIT) mit finanzieller Unterstützung von Novartis Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; bid, bis in die (lat., zweimal täglich); ET, Essentielle Thrombozythämie; IIT, Investigator Initiated Trial; PV, Polycythaemia vera					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 3. März 2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RESPONSE 2	Es liegen noch keine Ergebnisse vor.
MAJIC	Es liegen noch keine Ergebnisse vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 30. September 2014 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 4. Februar 2015. Da die Cochrane Library bei einer Suche über die Plattform Ovid nur vierterjährlich aktualisiert wird und sich dadurch eine automatische Begrenzung des Zeitsegments bis Dezember 2014 ergab, wurde die Suche in dieser Datenbank am 1. April 2015 erneut wiederholt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Insgesamt wurden 184 Treffer identifiziert (MEDLINE: 13, EMBASE: 128, Cochrane Library: 43). Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 148 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von 140 weiteren Treffern. Die verbleibenden 8 Einträge dokumentieren alle Ergebnisse der Studie RESPONSE, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dokumentiert.

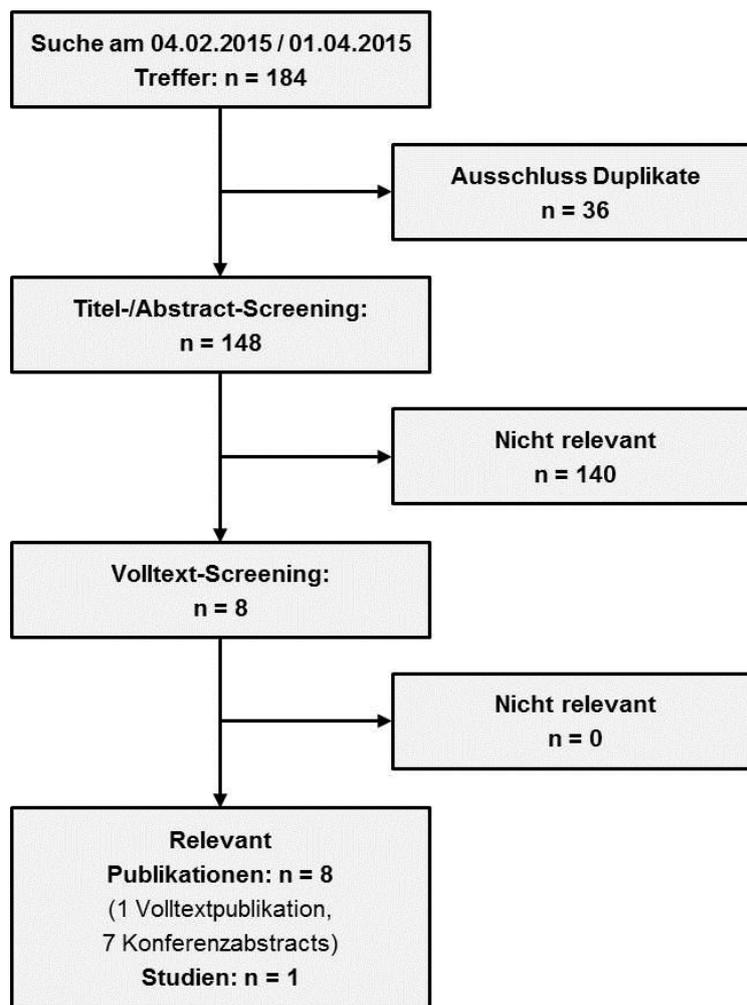


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
CINC424B2301 RESPONSE 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)	ClinicalTrials.gov: NCT01243944 (98) PharmNet.Bund : EudraCT 2010-020807-57 (99) EU-CTR: EudraCT 2010-020807-57 (100) ICTRP: EUCTR2010-020807-57-BE (101)	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 30. September 2014 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 4. Februar 2015 statt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 81 Treffer (davon 32 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 20 Treffer im EU-CTR, 9 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 20 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die RESPONSE-Studie übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im vorliegenden Dossier zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
RESPONSE	ja	ja*	ja*	ja (58)	ja (98-101)	ja (102)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Sponsoren der Studie sind die Novartis Pharma GmbH (außerhalb der USA) sowie Incyte Corporation (USA).</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RESPONSE	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxy- carbamid sind	Ruxolitinib (10 mg bid) (N = 110) BAT nach Ermessen des Prüfarztes (N = 112)	Behandlungsphase bis Woche 80 gemäß Randomisierung Ein Cross-over in den Ruxolitinib-Arm war nach 32 Wochen bei Nichterreichen des primären Endpunktes bzw. danach bei an- haltender Phlebotomie- Bedürftigkeit oder Zunahme des Milzvolumens um ≥ 25% erlaubt Weiterbehandlung mit Ruxolitinib (d.h. auch nach einem eventuel- len Therapiewechsel) in der Extensionsphase bis zu Woche 256 Primäre Datenanalyse nachdem alle Patienten 48 Wochen behandelt worden waren	92 Zentren in 18 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Russland, Spanien, Thailand, Türkei, UK, Ungarn, USA Seit Oktober 2010, voraussichtlich bis Januar 2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit Hämatokrit- Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie- Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% nach 32 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Stabiles Ansprechen nach 48 Wochen, Dauer des Ansprechens (in Bezug auf den primären Endpunkt) Vollständige hämatologische Remission Klinisch-hämatologisches Ansprechen Patientenberichtete Zielgrößen: MPN- SAF-Patiententagebuch (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um ≥ 50%; Veränderung der Einzel- symptome gegenüber Studienbeginn), EORTC-QLQ-C30 (Veränderung gegenüber Studienbeginn), PGIC Anteil der Patienten mit einem arteriellen/ venösen thromboembolischen Ereignis* Transformationsfreies Überleben* Gesamtüberleben* Sicherheit
* mit Amendment 4 des Studienprotokolls im November 2014 als explorativer Endpunkt ergänzt						
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; bid, bis in die (lat., zweimal täglich); EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PGIC, Patient Global Impression of Change; TSS, Total Symptom Score						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleitmedikation
RESPONSE	Ruxolitinib zur oralen Einnahme (N = 110) Anfangsdosis 10 mg bid Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit erlaubt Höchstdosis: 25 mg bid	BAT nach Ermessen des Prüfarztes (N = 112) Behandlung als Monotherapie Dosisanpassungen jederzeit möglich Therapiewechsel bei Erfüllung von im Protokoll festgelegten Kriterien für eine Krankheitsprogression bzw. einen Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Folgende Therapien kamen im Rahmen der initialen BAT zum Einsatz: - Hydroxycarbamid (n = 66) - IFN- α /PEG-IFN- α * (n = 13) - Anagrelid (n = 8) - Pipobroman (n = 2) - IMiDs [†] (n = 5) - Beobachtung [‡] (n = 17)	Patienten beider Gruppen erhielten zusätzlich niedrig dosiertes Aspirin (75-150 mg/Tag) bzw. ein alternatives Medikament zur Thromboseprophylaxe Nach den Vorgaben des Protokolls sollte außerdem eine Phlebotomie-Therapie durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von > 45% bei gleichzeitiger Zunahme um \geq 3% im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von > 48% vorlag Der Einsatz folgender Arzneimittel war nicht erlaubt: - Radiophosphor (³² P) - Busulfan - Chlorambucil - andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden - potente CYP3A4-Induktoren - andere Medikamente zur Behandlung der Polycythaemia vera im Ruxolitinib-Arm der Studie (mit Ausnahme von niedrig dosiertem Aspirin)
* insgesamt erhielten 4 Patienten Interferon- α und 9 Patienten PEG-Interferon- α			
† immunmodulatorische Medikamente wie Thalidomid oder Lenalidomid (tatsächlich erhielten alle 5 Patienten Lenalidomid)			
‡ d.h. keine medikamentöse Behandlung im Rahmen der BAT			
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; bid, bis in die (lat., zweimal täglich); IFN, Interferon; IMiDs, immunomodulatory drugs			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (\pm SD)	61,1 \pm 10,48	59,1 \pm 10,25
Median	62,0	60,0
Spannweite	34,0 – 90,0	33,0 – 84,0
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 60 Jahre	49 (44,5)	54 (48,2)
\geq 60 Jahre	61 (55,5)	58 (51,8)
Geschlecht (n, %)		
männlich	66 (60,0)	80 (71,4)
weiblich	44 (40,0)	32 (28,6)
Hautfarbe (n, %)		
Weiß	98 (89,1)	96 (85,7)
Sonstige	12 (10,9)	16 (14,3)
ECOG-Performance-Status (n, %)		
0	76 (69,1)	77 (68,8)
1	31 (28,2)	34 (30,4)
2	3 (2,7)	1 (0,9)
3 oder 4	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit seit der PV-Diagnose (Monate)		
Mittelwert (\pm SD)	106,79 \pm 74,84	114,88 \pm 68,52
Median	98,45	111,65
Spannweite	6,4 – 427,0	6,5 – 271,0
Hydroxycarbamid-Status (n, %)		
Resistenz	51 (46,4)	51 (45,5)
Intoleranz	59 (53,6)	61 (54,5)
Dauer der Hydroxycarbamid-Therapie (Wochen)		
Mittelwert (\pm SD)	262,8 \pm 268,3	244,8 \pm 253,9
Median	162,9	145,6
Spannweite	0,1 – 1088,0	0,1 – 1088,6
JAK2-Mutation (n, %)		
ja	104 (94,5)	107 (95,5)
nein	3 (2,7)	1 (0,9)
fehlt	3 (2,7)	4 (3,6)
Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse (n, %)		
ja	39 (35,5)	33 (29,5)
nein	71 (64,5)	79 (70,5)

Charakteristikum	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)
Hämatokrit (%)		
Mittelwert (\pm SD)	43,6 \pm 2,2	43,9 \pm 2,2
Median	43,3	44,0
Spannweite	39,2 – 50,5	37,6 – 50,5
Hämatokrit nach Kategorie (n, %)		
< 40%	3 (2,7)	4 (3,6)
40-45%	79 (71,8)	83 (74,1)
> 45%*	28 (25,5)	25 (22,3)
Leukozyten ($10^9/l$)		
Mittelwert (\pm SD)	17,6 \pm 9,6	19,0 \pm 12,2
Median	16,5	16,3
Spannweite	3,0 – 67,0	2,9 – 82,8
Leukozyten nach Kategorie (n, %)		
$\leq 10 \times 10^9/l$	23 (20,9)	24 (21,4)
$> 10 \times 10^9/l$ und $\leq 15 \times 10^9/l$	23 (20,9)	26 (23,2)
$> 15 \times 10^9/l$	64 (58,2)	62 (55,4)
Thrombozyten ($10^9/l$)		
Mittelwert (\pm SD)	484,5 \pm 323,3	499,4 \pm 318,6
Median	397,0	443,5
Spannweite	100,0 – 1852,0	78,0 – 1604,0
Thrombozyten nach Kategorie (n, %)		
$\leq 400 \times 10^9/l$	56 (50,9)	52 (46,4)
$> 400 \times 10^9/l$ und $\leq 600 \times 10^9/l$	21 (19,1)	24 (21,4)
$> 600 \times 10^9/l$	33 (30,0)	36 (32,1)
Anzahl der Phlebotomien innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening (n, %)		
1	58 (52,7)	67 (59,8)
2	30 (27,3)	22 (19,6)
≥ 3	18 (16,4)	18 (16,1)
fehlt [†]	4 (3,6)	5 (4,5)
Anzahl der Phlebotomien innerhalb von 24 Wochen vor dem Screening (n, %)		
1	14 (12,7)	20 (17,9)
2	62 (56,4)	43 (38,4)
≥ 3	34 (30,9)	47 (42,0)
fehlt [†]	0 (0,0)	2 (1,8)
Milzvolumen (cm^3)		
Mittelwert (\pm SD)	1448 \pm 879	1642 \pm 1064
Median	1195	1322
Spannweite	396 – 4631	254 – 5147

Charakteristikum	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)
Milzgröße (cm unter dem Rippenbogen)		
Mittelwert (\pm SD)	7,8 \pm 5,1	8,2 \pm 5,6
Median	7,0	7,0
Spannweite	0,0 – 24,0	0,0 – 25,0
Milzgröße nach Kategorie (n, %)		
< 10 cm	71 (64,5)	67 (59,8)
\geq 10 cm	37 (33,6)	38 (33,9)
fehlt	2 (1,8)	7 (6,3)
<p>* Der Baseline-Wert entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der Randomisierung. Entsprechend den Einschlusskriterien mussten jedoch alle Patienten innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung einen Hämatokrit von 40-45% aufweisen.</p> <p>† d.h. keine Phlebotomie im betreffenden Zeitfenster</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; JAK, Januskinase; PV, Polycythaemia vera; SD, Standardabweichung</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Phase-III-Studie RESPONSE ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie (58;102). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Ruxolitinib gegenüber der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) bei Patienten mit Polycythaemia vera untersucht. Gemäß den Einschlusskriterien musste außerdem eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid basierend auf den Kriterien des European Leukemia Net (ELN)¹⁶ vorliegen (siehe Anhang 4-E für eine Definition der Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid) (103). Insgesamt wurden 222 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und so der Therapie mit Ruxolitinib bzw. BAT zugewiesen (Abbildung 4-2). Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid.

¹⁶ Die Definition der Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid in der RESPONSE-Studie basierte auf einer leicht modifizierten Version der ELN-Kriterien. So wurde für die Definition der Hydroxycarbamid-Resistenz neben einer 12-wöchigen Behandlung mit \geq 2 g Hydroxycarbamid/Tag auch eine 12-wöchige Behandlung mit der maximal tolerierten Dosis berücksichtigt, da nur wenige Patienten eine Dosierung von 2 g/Tag tolerieren können. Um eine klare Definition von inakzeptablen nicht-hämatologischen Toxizitäten zu gewährleisten, wurden außerdem die Kriterien für eine Hydroxycarbamid-Intoleranz entsprechend erweitert.

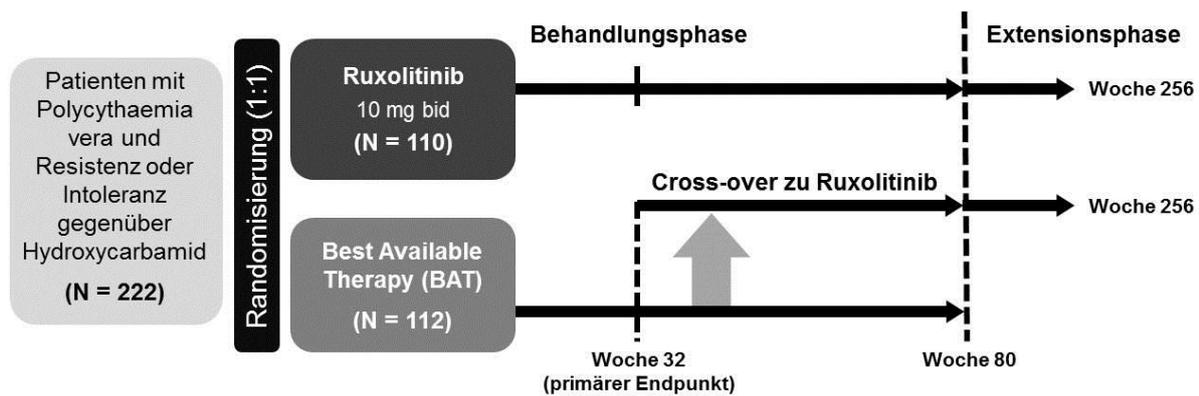


Abbildung 4-2: Design der Zulassungsstudie RESPONSE

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Dosierung von Ruxolitinib betrug 10 mg bid. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die nach Ermessen des behandelnden Arztes beste verfügbare Therapie (BAT). Ein Cross-over in den Ruxolitinib-Arm war nach 32 Wochen bei Nichterreichen des primären Endpunktes bzw. danach bei anhaltender Phlebotomie-Bedürftigkeit oder Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ erlaubt. Für Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib bestand nach Ende der Behandlungsphase nach 80 Wochen die Möglichkeit einer Weiterbehandlung in der Extensionsphase bis zu Woche 256. BAT, Best Available Therapy; bid, bis in die (lat., zweimal täglich).

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Ruxolitinib in einer Dosierung von 10 mg bid (zweimal täglich). Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt, eine Höchstdosis von 25 mg bid (50 mg/Tag) durfte jedoch nicht überschritten werden. Im Vergleichsarm konnte der Prüfarzt die nach seinem Ermessen beste verfügbare Therapie (BAT) auswählen, wobei folgende Substanzen zum Einsatz kommen konnten (Tabelle 4-9): Hydroxycarbamid, Interferon- α /PEG-Interferon- α , Anagrelid, Pipobroman und immunmodulatorische Substanzen wie Thalidomid oder Lenalidomid. Auch ein beobachtendes Abwarten, d.h. eine Nichtbehandlung mit Ausnahme von Phlebotomien bei geeigneten Patienten, war erlaubt. Busulfan, Chlorambucil und Radiophosphor (^{32}P) durften hingegen wegen des leukämogenen Potenzials dieser Substanzen nicht verabreicht werden. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls war auch der Einsatz von Hydroxycarbamid als Bestandteil der BAT möglich, da eine Weiterbehandlung mit dem Medikament – selbst bei nur suboptimalem Ansprechen – aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten in der vorliegenden Therapiesituation der Vorgehensweise in der klinischen Praxis entspricht (58;102). Allerdings musste die Behandlung in einer von dem jeweiligen Patienten tolerierten Dosierung erfolgen und durfte nur fortgesetzt werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes zu erwarten war, dass der Patient noch von einer Therapie profitieren würde. Die Behandlung im BAT-Arm der Studie wurde generell als Monotherapie durchgeführt. Dosisanpassungen konnten jederzeit erfolgen, ein Therapiewechsel war jedoch nur bei Erfüllung von im Protokoll festgelegten Kriterien für eine Krankheits-

progression bzw. einen Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit gestattet. Zusätzlich erhielten die Patienten beider Behandlungsgruppen niedrig dosiertes Aspirin (75-150 mg/Tag) oder – bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Aspirin – ein alternatives Medikament zur Thromboseprophylaxe. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls sollte außerdem eine Phlebotomie-Therapie durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von $> 45\%$ bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von $> 48\%$ vorlag.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen. Der Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen in Bezug auf den primären Endpunkt und der Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission wurden als die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte erhoben. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens in Bezug auf den primären Endpunkt, den Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen sowie die Sicherheit. Außerdem wurden krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen untersucht, wie z. B. dem MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form)-Patiententagebuch sowie den Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) und PGIC (Patient Global Impression of Change). Mit Amendment 4 des Studienprotokolls im November 2014, in dem die Studiendauer auf 256 Wochen (5 Jahre) verlängert wurde, um die Erhebung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Ruxolitinib-Therapie zu ermöglichen, wurden außerdem das Gesamtüberleben, das transformationsfreie Überleben und der Anteil der Patienten mit einem arteriellen oder venösen thromboembolischen Ereignis als explorative Endpunkte der Studie ergänzt. Hämatologische Untersuchungen wurden bei jeder Studienvisite durchgeführt. Das Milzvolumen wurde zu Studienbeginn und dann alle 16 Wochen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) erhoben und durch einen unabhängigen zentralen Reviewer ausgewertet, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war. Die Erfassung der Krankheitssymptome mit Hilfe des MPN-SAF-Patiententagebuches erfolgte täglich bis zu Woche 32, die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und PGIC wurden im Rahmen der jeweiligen Studienvisiten ausgefüllt.

Bei Nichterreichen des primären Endpunktes nach 32 Wochen war es Patienten aus der BAT-Gruppe gestattet, zur Ruxolitinib-Therapie zu wechseln (Cross-over). Auch zu späteren Zeitpunkten war dies bei anhaltender Phlebotomie-Bedürftigkeit oder Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Nadir erlaubt. Für Patienten, die beim Ende der Behandlungsphase

nach 80 Wochen mit Ruxolitinib behandelt wurden, bestand die Möglichkeit einer Weiterbehandlung in der Extensionsphase der Studie bis zu Woche 256.

Insgesamt wurden 222 Patienten zwischen November 2010 und Februar 2013 auf die beiden Studienarme randomisiert: 110 Patienten wurden der Ruxolitinib-Gruppe zugeteilt und 112 Patienten der BAT-Gruppe („FAS-Population“) (58;102). In die Sicherheitsanalyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Patienten der BAT-Gruppe, die keine Behandlung erhielten, wurden ebenfalls berücksichtigt. Bis auf einen Patienten in der BAT-Gruppe, der 5 Tage nach der Randomisierung die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatte und nicht behandelt worden war, wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen: 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 Patienten in der BAT-Gruppe („Sicherheitspopulation“). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-13).

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen zu Studienbeginn waren im Wesentlichen vergleichbar (Tabelle 4-10) (58;102). Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre im Ruxolitinib-Arm und 60 Jahre im BAT-Arm. Der Anteil der männlichen Patienten war mit durchschnittlich 66% geringfügig höher als der der weiblichen Patienten. Aufgrund der nach Hydroxycarbamid-Status stratifizierten Randomisierung war der Anteil der Patienten mit Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid ausgewogen. Bei rund 46% der Patienten in jedem Studienarm lag eine Hydroxycarbamid-Resistenz vor, bei etwa 54% eine Intoleranz. Die mediane Dauer der vorangegangenen Hydroxycarbamid-Therapie war dabei in der Ruxolitinib-Gruppe etwas länger als in der BAT-Gruppe (163 Wochen vs. 146 Wochen). Auch die Zahl der Patienten mit einem bereits stattgehabten thromboembolischen Ereignis war in der Ruxolitinib-Gruppe mit 35,5% im Vergleich zu 29,5% in der BAT-Gruppe etwas höher. Dagegen war das mediane Milzvolumen im BAT-Arm geringfügig höher als im Ruxolitinib-Arm (1322 cm³ vs. 1195 cm³). Andere Parameter zur Erfassung der Krankheitschwere wie der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Status von ≥ 2 sowie verschiedene krankheitsrelevante Blutwerte (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) waren zwischen den Gruppen gut ausgeglichen. Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung bei Patienten der Zielpopulation wider. So lag die mediane Zeit seit der Diagnosestellung bei 103 Monaten, also etwa 8,6 Jahren. Die Dauer der vorausgegangenen Hydroxycarbamid-Therapie betrug median circa 3 Jahre. Darüber hinaus war vor Studienbeginn bei allen Patienten die regelmäßige Durchführung von Phlebotomien notwendig, um eine adäquate Kontrolle des Hämatokrits zu gewährleisten. Bei mehr als 80% der Patienten waren in den letzten 24 Wochen vor dem Screening mindestens zwei Phlebotomien durchgeführt worden, bei mehr als 40% der Patienten war dies auch in den letzten 12 Wochen vor dem Screening der Fall.

Die primäre Datenanalyse wurde am 15. Januar 2014 durchgeführt, nachdem alle Patienten mindestens 48 Wochen lang behandelt worden waren (bzw. die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten) (58;102). Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 84,5% der Patienten im Ruxolitinib-Arm mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation behandelt, während dies nur bei 2,7% der Patienten im BAT-Arm der Fall war. Insgesamt waren 85,7% der Patienten aus dem BAT-Arm in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt, 10,7% der BAT-Patienten hatten die Studie vollständig beendet (Abbildung 4-13). Dementsprechend betrug die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Primäranalyse 81 Wochen unter der Therapie mit Ruxolitinib im Vergleich zu 34 Wochen unter der Therapie mit BAT. Ursache für den Abbruch der Therapie in der BAT-Gruppe war bei 87,5% der Patienten eine unzureichende Wirksamkeit der Behandlung. In der Ruxolitinib-Gruppe hatte dagegen kein Patient die Behandlung aufgrund fehlender Wirksamkeit des Medikaments beendet (Abbildung 4-13). Ein Cross-over vor der 32-Wochen-Visite war nicht gestattet. Bei der Erhebung des primären Endpunkts war die Zahl der Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet hatten, mit circa 11% in beiden Studienarmen noch ausgeglichen.

Relevanz der RESPONSE-Studie für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib

Die RESPONSE-Studie entspricht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die bei der Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib heranzuziehen sind. Nach diesen Kriterien soll der klinische Nutzen der Therapie mit Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind, gezeigt werden. Als Vergleichstherapie ist nach den Vorgaben des G-BA die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes heranzuziehen, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien, wobei gegebenenfalls auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxycarbamid in Frage kommen kann (2).

In die RESPONSE-Studie wurden ausschließlich Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid eingeschlossen. Tatsächlich wiesen rund 46% der Patienten eine Hydroxycarbamid-Resistenz auf, bei 54% lag eine Intoleranz vor. Der geringfügig höhere Anteil an Patienten mit Hydroxycarbamid-Intoleranz zeigte sich auch in einer retrospektiven Studie, in der das Ansprechen von Patienten mit Polycythaemia vera auf die Therapie mit Hydroxycarbamid untersucht wurde (56). Auch das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten entspricht mit 62 Jahren in der Ruxolitinib-Gruppe bzw. 60 Jahren in der BAT-Gruppe dem medianen Erkrankungsalter von Patienten mit Polycythaemia vera, das nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zwischen 60 und 65 Jahren liegt (15). Die Studienpopulation ist damit repräsentativ für das zu untersuchende Patientenkollektiv.

Als Vergleichsintervention erhielten die Patienten der RESPONSE-Studie die nach Ermessen des behandelnden Arztes beste verfügbare Therapie (BAT). Insgesamt wählte der Arzt bei 59,5% der Patienten Hydroxycarbamid als initiale Therapie, die übrigen Patienten wurden mit Interferon- α /PEG-Interferon- α (11,7%), Anagrelid (7,2%), Pipobroman (1,8%) bzw. Lenalidomid (4,5%) behandelt oder bekamen im Rahmen der BAT keine medikamentöse Therapie (15,3%). Zusätzlich erhielten alle Patienten niedrig dosiertes Aspirin bzw. ein alternatives Antithrombotikum sowie – bei Bedarf – eine Aderlass-Therapie. Da Hydroxycarbamid vor der Einführung von Ruxolitinib das einzige Medikament mit einer Zulassung für die Behandlung der Polycythaemia vera war, standen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die einer zytoreduktiven Therapie bedürfen, aber bereits resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind, keine weiteren zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Als zytoreduktive Therapie innerhalb des geltenden Zulassungsstatus kam somit lediglich ein erneuter Therapieversuch mit Hydroxycarbamid in Betracht, der jedoch nicht in allen Fällen möglich ist. Im Kontrollarm der Studie entschied sich der behandelnde Arzt bei der Wahl der besten verfügbaren Therapie deshalb bei 25% der Patienten für ein Medikament ohne spezifische Zulassung für die Behandlung der Polycythaemia vera. Tatsächlich werden in der klinischen Praxis bei Versagen von Hydroxycarbamid gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien verschiedene Wirkstoffe außerhalb der Zulassung im Rahmen individueller Therapieversuche eingesetzt (15;24;27;37;104). Aufgrund des Fehlens zugelassener Behandlungsalternativen sind diese in der vorliegenden Therapiesituation¹⁷ nach § 2 Abs. 1a SGB V ebenfalls zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Wie die Ergebnisse einer im Auftrag von Novartis durchgeführten Marktforschungsstudie zeigen, in deren Rahmen Fachärzte mit Polycythaemia-vera-Patienten befragt wurden, entspricht der Einsatz dieser Medikamente auch der Versorgungssituation in Deutschland (105). Aus Sicht von Novartis kann die patientenindividuelle Therapie in der betrachteten Indikation deshalb nicht auf die zulassungskonforme Behandlung mit Arzneimitteltherapien beschränkt werden, sondern muss auch den zulassungsüberschreitenden Einsatz verfügbarer Therapieoptionen umfassen. Die Kontrollbehandlung der RESPONSE-Studie entspricht damit in ihrer Gesamtheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet, weshalb der Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib auf Grundlage der Gesamtpopulation dieser Studie geführt wird.

Im Gegensatz zu Novartis vertritt der G-BA die Auffassung, dass neben Arzneimitteln innerhalb ihrer spezifischen Zulassungsindikation lediglich Substanzen, die in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie über die Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten genannt werden, als Bestandteil der zweckmäßigen

¹⁷ 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

Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung anzusehen sind (2;106). Um dem G-BA auch eine Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend dieser Interpretation zu ermöglichen, wurden gemäß dem Vorschlag des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 25. Februar 2015 in Abschnitt 4.3.1.3.2 für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus durchgeführt und eine Auswertung für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten zur Verfügung gestellt. Dabei wurden in der Komparator-Gruppe ausschließlich Patienten berücksichtigt, die mit einer Arzneimitteltherapie innerhalb der geltenden Zulassungsindikation behandelt wurden (d.h. Patienten, die im Rahmen der BAT entweder Hydroxycarbamid oder keine zusätzliche medikamentöse Therapie erhielten). Ergänzend wurden alle Ergebnisse auch getrennt für Patienten dargestellt, bei denen der behandelnde Arzt den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Interferon- α /PEG-Interferon- α , Anagrelid, Pipobroman oder Lenalidomid als patientenindividuelle Therapie gewählt hatte. Dabei ist zu beachten, dass die Mehrzahl der Patienten im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie (circa 75%) eine zulassungskonforme Arzneimitteltherapie erhielt und somit auch bei einer restriktiven Auslegung der patientenindividuellen Therapie hinsichtlich des Zulassungsstatus der eingesetzten Therapieoptionen der vom IQWiG definierte Schwellenwert von 80% der Patienten, die das Einschlusskriterium bezüglich Vergleichsintervention für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung erfüllen sollen (3), nur knapp verfehlt wird. Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und diskutiert wird, sind außerdem sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Selbst wenn man die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Therapiesituation dahingehend interpretiert, dass der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie zu sehen ist, können somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib herangezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die RESPONSE-Studie entsprechend den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib heranzuziehen ist. Bei der Studie handelt es sich um eine internationale Multicenterstudie, insgesamt stammten jedoch 192 der 222 Patienten (86,5%) aus Europa, den USA, Kanada oder Australien (58). Darüber hinaus wurden überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen (siehe Tabelle 4-10). Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RESPONSE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die RESPONSE-Studie als „niedrig“ eingestuft, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (3;107-109). Darüber hinaus waren alle in die Datenanalyse involvierten Personen bis zum Schluss der Datenbank für die Primäranalyse in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße	Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebomie-Freiheit	Reduktion der Milzgröße	Vollständige hämatologische Remission	Klinisch-hämatologisches Ansprechen	Thromboembolische Ereignisse	Transformationsfreies Überleben	Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)	Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)*	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)†	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)	Verträglichkeit
RESPONSE	nein‡	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein‡	ja	ja	ja	ja	ja
<p>* erfasst mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30</p> <p>† erfasst mit Hilfe der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)</p> <p>‡ Da das Gesamtüberleben und das transformationsfreie Überleben erst nach der Durchführung der Primäranalyse mit Amendment 4 des Studienprotokolls als explorative Endpunkte ergänzt wurden, liegen noch keine Auswertungen zu diesen Endpunkten vor. Bereits vorhandene Ergebnisse zur Zahl der Patienten mit einem Übergang in eine Myelofibrose bzw. akute Leukämie, die im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben wurden, sind ergänzend in der Kategorie „Verträglichkeit“ berichtet. Aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse wurde jedoch keine gesonderte Auswertung vorgenommen.</p> <p>Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PGIC, Patient Global Impression of Change</p>													

Im Folgenden sind die Endpunkte Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebomie-Freiheit, Reduktion der Milzgröße, vollständige hämatologische Remission sowie klinisch-hämatologisches Ansprechen dargestellt. Als weitere Zielkriterien wurden thromboembolische Ereignisse, Linderung der Krankheitssymptomatik (gemessen über das MPN-SAF-Patiententagebuch sowie die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über die Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30) und Verträglichkeit untersucht. Da es sich bei dem primären Endpunkt der RESPONSE-Studie um einen

zusammengesetzten Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ und „Reduktion der Milzgröße“ handelt, wurden sowohl die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als auch die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten berichtet.

In der RESPONSE-Studie wurden zusätzlich weitere Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen (Patient Reported Outcomes, PROs) eingesetzt, die im Studienprotokoll geplant jedoch nicht explizit als Endpunkte der Studie genannt wurden: der Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)-Fragebogen, eine Vorläuferversion des hier verwendeten MPN-SAF-Patiententagebuches, der Patient Global Impression of Change (PGIC), der Myeloproliferative Neoplasm Pruritus Assessment Form (MPN-PAF)-Fragebogen und die Pruritus Symptom Impact Scale (PSIS). Da die Erfassung des klinischen Gesamtzustandes mit Hilfe des PGIC wichtige Informationen zum individuellen Therapieerfolg liefert, wurden die Ergebnisse im Dossier ergänzend dargestellt. Auswertungen zu den übrigen PROs wurden nicht berichtet, da es sich entweder nicht um regelmäßig verwendete, validierte Erhebungsinstrumente handelt (MPN-PAF, PSIS) oder die Darstellung der Ergebnisse nicht zu einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung führt (MPN-SAF-Fragebogen).

4.3.1.3.1 Endpunkte

4.3.1.3.1.1 Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ wurde durch drei Operationalisierungen erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="395 577 1385 640"> <p><u>1. Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen</u></p> <p>Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="435 685 1377 748">- Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 <li data-bbox="435 752 1110 784">- Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen <p>Nach den Vorgaben des Studienprotokolls durfte und musste dabei eine Phlebotomie-Therapie durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von $> 45\%$ bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von $> 48\%$ vorlag („Phlebotomie-Bedürftigkeit“). Zum Nachweis der Phlebotomie-Freiheit zwischen Woche 8 und Woche 32 war höchstens eine fehlende Hämatokrit-Messung in diesem Zeitraum erlaubt. Patienten, für die keine Werte vorlagen sowie Patienten, die bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Untersuchung die Behandlung abgebrochen hatten, die BAT-Behandlung gewechselt hatten bzw. in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren oder bei denen ein Übergang in eine Myelofibrose bzw. eine akute Leukämie* vorlag, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <li data-bbox="395 1084 1177 1115"> <p><u>2. Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen</u></p> <p>Als Responder wurden Patienten gewertet, die eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="435 1227 866 1258">- Erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit <li data-bbox="435 1263 1326 1326">- Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Studien-Nadir <li data-bbox="435 1330 791 1361">- Tod durch jedwede Ursache <li data-bbox="435 1366 1114 1397">- Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* <p>Zum Nachweis der Phlebotomie-Freiheit bis zu Woche 48 war dabei höchstens eine fehlende Hämatokrit-Messung zwischen Woche 40 und Woche 48 erlaubt. Patienten, für die keine Werte vorlagen, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatten oder die in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <li data-bbox="395 1576 691 1608"> <p><u>3. Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen beider Komponenten des primären Endpunktes (Hämatokrit-Kontrolle und Milzvolumenreduktion $\geq 35\%$) bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="435 1720 866 1751">- Erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit <li data-bbox="435 1756 1326 1818">- Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Studien-Nadir <li data-bbox="435 1823 791 1854">- Tod durch jedwede Ursache <li data-bbox="435 1859 1129 1890">- Übergang in eine Myelofibrose oder eine akuten Leukämie* <p>Falls kein Ereignis auftrat, der Patient die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatte oder in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt war, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten Hämatokrit- bzw. Milzvolumen-</p>

<p>Messung unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>Der Rückgang des Milzvolumens wurde mittels MRT oder CT durch die lokalen Studien-ärzte gemessen. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war.</p> <p>Hämatologische Untersuchungen erfolgten zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Visite sowie danach bei jeder Studienvsiste (d.h. alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen bis Woche 32, dann alle 8 Wochen bis Woche 80 sowie danach alle 16 Wochen). Das Milzvolumen wurde zum Zeitpunkt der Screening-Visite, nach 16, 32, 48, 64 und 80 Wochen sowie danach alle 32 Wochen gemessen.</p>
<p>* Diagnose einer akuten Leukämie bei einem Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. einem Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
RESPONSE	niedrig	ja*	NA [†]	ja	ja	niedrig
<p>* Die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens erfolgte durch einen zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt.</p> <p>[†] Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.</p> <p>Abkürzungen: CT, Computertomographie; ITT, Intention to treat; MRT, Magnetresonanztomographie; NA, not applicable</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen		
Ansprechen (n, %)	23 (20,9)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	23,22 [3,22 – 167,52]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	28,64 [4,50 – 1206]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	20,02 [12,22 – 27,82]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen		
Ansprechen (n, %)	21 (19,1)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	21,18 [2,93 – 153,33]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	26,11 [3,98 – 1080]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	18,19 [10,64 – 25,73]	
p-Wert*	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens[†]		
N (gesamt)	23	1
Zahl der Ereignisse (n, %)	1 (4,3)	0 (0,0)
Zahl der Zensurierungen (n, %)	22 (95,7)	1 (100)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	NA
Kaplan-Meier-Schätzer		
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 48 Wochen	0,94 [0,65 – 0,99]	1,0 [NA – NA]
Nach 64 Wochen	0,94 [0,65 – 0,99]	NA
Nach 80 Wochen	0,94 [0,65 – 0,99]	NA
* Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test		
† Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio		

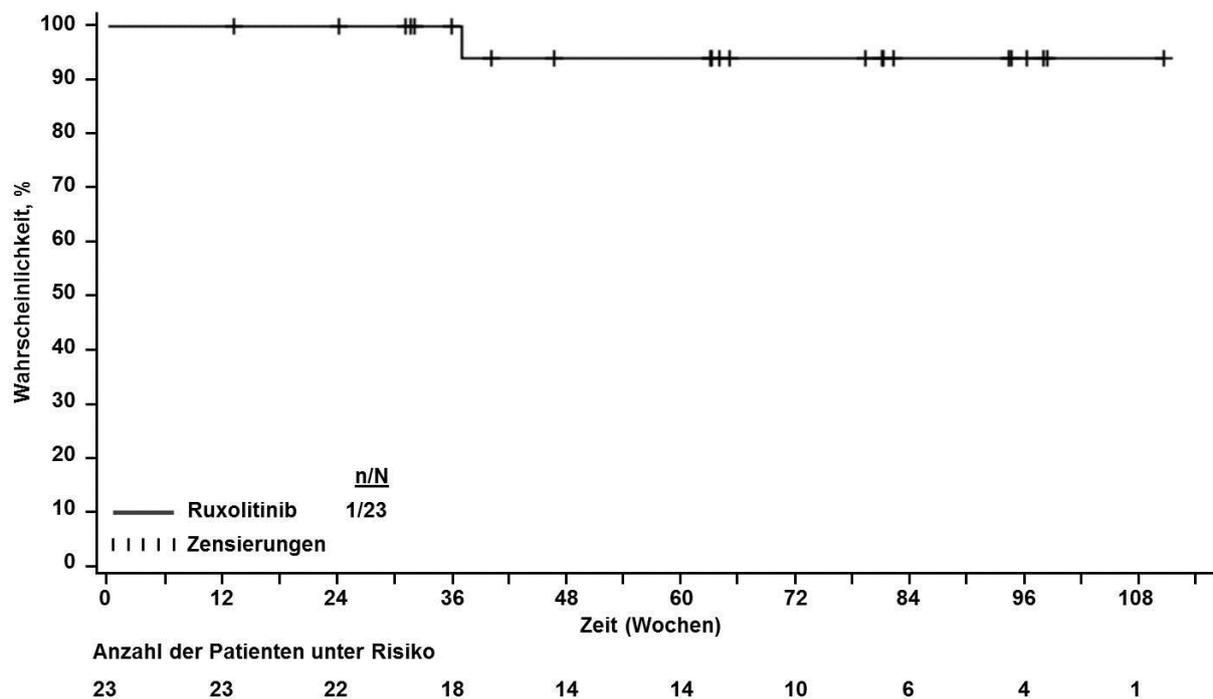


Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens

Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens in Bezug auf den primären Endpunkt unter der Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie RESPONSE nach einem medianen Follow-up von 81 Wochen. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die beide Komponenten des primären Endpunkts (Hämatokrit-Kontrolle und Milzvolumenreduktion $\geq 35\%$) erreicht hatten. Auf der X-Achse ist die Zeit seit dem erstmaligen Erreichen eines solchen Ansprechens bis zu dessen Verlust dargestellt. n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Der Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen war der primäre Endpunkt der RESPONSE-Studie (58;102). Als Responder wurden dabei Patienten klassifiziert, die nach 32 Wochen sowohl das Kriterium der Phlebotomie-unabhängigen Hämatokrit-Kontrolle (d.h. Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8) als auch das Kriterium der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ erfüllten. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls durften und mussten Phlebotomien bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit durchgeführt werden (siehe Tabelle 4-13). Der Rückgang des Milzvolumens im Vergleich zur Baseline wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) gemessen. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war.

Wie die Primäranalyse der RESPONSE-Studie im Januar 2014 zeigte, war der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen sowohl eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit als auch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ aufwiesen, unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant höher als unter der Kontrolltherapie (20,9% vs. 0,9%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-15) (58;102). Die Studie erreichte damit ihren primären Wirksamkeitsendpunkt. Insgesamt erreichten 77,3% der Patienten unter Ruxolitinib zumindest eine Komponente des primären Endpunktes: Bei 60,0% wurde eine Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des Hämatokrits dokumentiert, während dies nur bei 19,6% der BAT-Patienten der Fall war (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1, Tabelle 4-18). Eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ konnte bei 38,2% der Patienten unter Ruxolitinib im Vergleich zu 0,9% der Patienten unter BAT nachgewiesen werden (siehe 4.3.1.3.1.1.2, Tabelle 4-21) (58;102).

Mit dem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen erreichte die Studie auch ihren wichtigsten sekundären Endpunkt (58;102). So war der Anteil der Patienten, die beide Komponenten des primären Endpunktes erreicht und bis zu Woche 48 beibehalten hatten, im Ruxolitinib-Arm signifikant höher als im BAT-Arm der Studie (19,1% vs. 0,9%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-15). Insgesamt behielten 22 der 23 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe, die das primäre Zielkriterium erreicht hatten, ihr Ansprechen bis zum Datenschnitt für die Primäranalyse bei. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen lag die Wahrscheinlichkeit, unter der Behandlung mit Ruxolitinib sowohl eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit als auch eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ für mindestens 48 Wochen nach dem initialen Ansprechen beizubehalten, bei 94% (95%-KI: 65-99%) (Tabelle 4-15 und Abbildung 4-3) (58;102). Die mediane Ansprechdauer wurde bislang noch nicht erreicht. Da unter der BAT-Behandlung nur bei einem einzigen Teilnehmer ein Ansprechen in Bezug auf den primären Endpunkt nachgewiesen wurde, war die Berechnung einer Ansprechdauer im Kontrollarm der Studie nicht sinnvoll.

Zusammenfassend belegen die Daten der RESPONSE-Studie damit eine effiziente Kontrolle des krankhaft erhöhten Hämatokrits sowie eine deutliche Reduktion der Splenomegalie unter der Behandlung mit Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera, die bereits resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. Bei der Mehrzahl der Patienten blieb ein unter Ruxolitinib erreichtes Ansprechen über einen klinisch relevanten Zeitraum stabil. Der Vorteil der Ruxolitinib-Therapie zeigte sich dabei in allen vorab definierten Subgruppen, unabhängig vom Geschlecht oder Alter der Patienten, ihrer Hautfarbe bzw. Ethnie, dem Hydroxycarbamid-Status oder der Milzgröße zu Studienbeginn (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ wurde durch drei Operationalisierungen erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="395 465 1394 526">1. <u>Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 32 Wochen</u> Als Responder wurden Patienten mit Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 sowie höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 gewertet. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls durfte und musste dabei eine Phlebotomie-Therapie durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von > 45% bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von > 48% vorlag („Phlebotomie-Bedürftigkeit“). Zum Nachweis der Phlebotomie-Freiheit zwischen Woche 8 und Woche 32 war höchstens eine fehlende Hämatokrit-Messung in diesem Zeitraum erlaubt. Patienten, für die keine Werte vorlagen sowie Patienten, die bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Untersuchung die Behandlung abgebrochen hatten, die BAT-Behandlung gewechselt hatten bzw. in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren oder bei denen ein Übergang in eine Myelofibrose bzw. eine akute Leukämie* vorlag, wurden als Non-Responder gewertet. <li data-bbox="395 891 1394 922">2. <u>Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen</u> Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die nach 32 Wochen eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul data-bbox="443 1025 1394 1137" style="list-style-type: none"> - Erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* Zum Nachweis der Phlebotomie-Freiheit bis zu Woche 48 war dabei höchstens eine fehlende Hämatokrit-Messung zwischen Woche 40 und Woche 48 erlaubt. Patienten, für die keine Werte vorlagen, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatten oder die in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren, wurden als Non-Responder gewertet. <li data-bbox="395 1317 1394 1348">3. <u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen der Phlebotomie-Freiheit (d.h. dem erstmaligen Nicht-Erfüllen der Kriterien für eine Phlebotomie-Bedürftigkeit) bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: <ul data-bbox="443 1451 1394 1563" style="list-style-type: none"> - Erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* Falls kein Ereignis auftrat, der Patient die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatte oder in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt war, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten Hämatokrit-Messung unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. <p>Hämatologische Untersuchungen erfolgten zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Visite sowie danach bei jeder Studienvsiste (d.h. alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen bis Woche 32, dann alle 8 Wochen bis Woche 80 sowie danach alle 16 Wochen).</p>
	<p>* definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$ Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
RESPONSE	niedrig	ja*	NA [†]	ja	ja	niedrig
* Das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.						
[†] Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.						
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; NA, not applicable						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die

Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 32 Wochen		
Ansprechen (n, %)	66 (60,0)	22 (19,6)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,05 [2,04 – 4,57]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	6,10 [3,34 – 11,14]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	40,34 [28,61 – 52,07]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen		
Ansprechen (n, %)	60 (54,5)	2 (1,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	30,52 [7,65 – 121,75]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	65,98 [15,84 – 557,9]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	52,76 [43,13 – 62,38]	
p-Wert†	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens‡		
N (gesamt)	66	22
Zahl der Ereignisse (n, %)	7 (10,6)	2 (9,1)
Zahl der Zensierungen (n, %)	59 (89,4)	20 (90,9)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	NA

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Kaplan-Meier-Schätzer		
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 48 Wochen	0,97 [0,88 – 0,99]	0,50 [0,06 – 0,84]
Nach 64 Wochen	0,89 [0,78 – 0,95]	0,50 [0,06 – 0,84]
Nach 80 Wochen	0,87 [0,75 – 0,94]	NA
* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
† Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
‡ Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio		

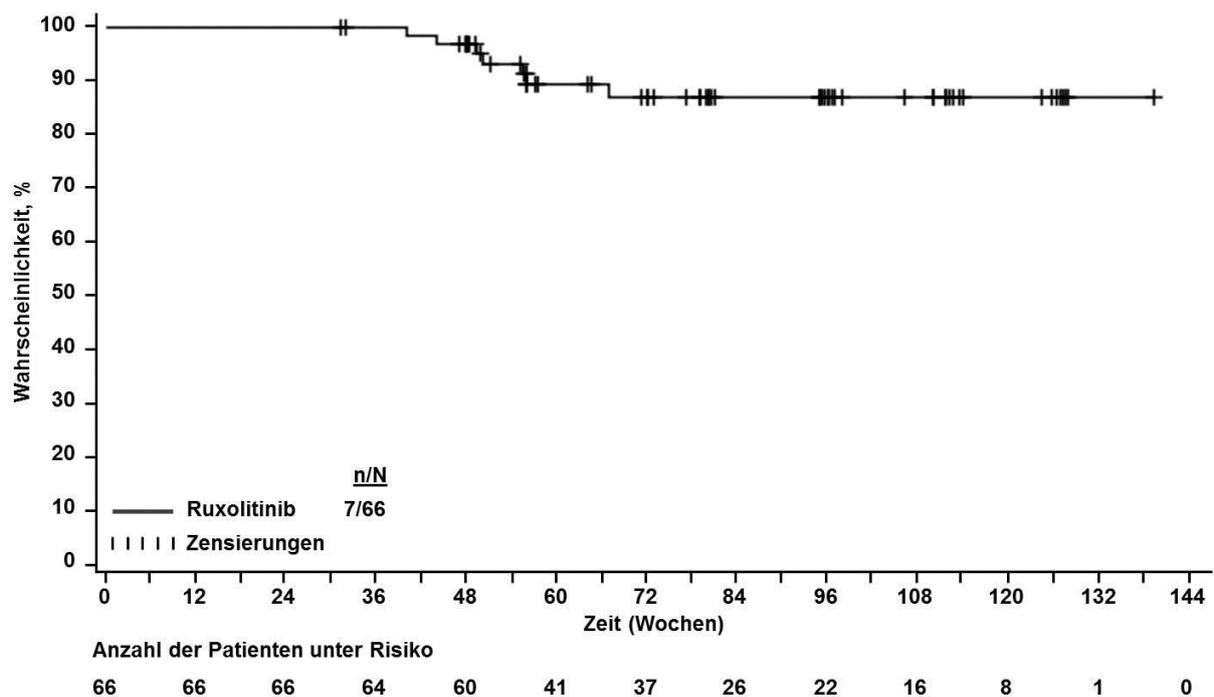


Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens

Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens in Bezug auf die Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit unter der Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie RESPONSE nach einem medianen Follow-up von 81 Wochen. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach 32 Wochen eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit erreicht hatten. Auf der X-Achse ist die Zeit seit dem erstmaligen Erreichen eines solchen Ansprechens bis zu dessen Verlust dargestellt. n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Der Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 32 Wochen wurde als Einzelkomponente des zusammengesetzten primären Endpunkts erhoben (58;102). Als Responder wurden dabei Patienten mit Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 sowie höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 gewertet. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls durften und mussten Phlebotomien bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit durchgeführt werden (siehe Tabelle 4-16).

Nach 32 Wochen hatten 60,0% der Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit erreicht im Vergleich zu 19,6% der Patienten unter der Kontrolltherapie ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-18) (58;102). Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen zwischen Woche 8 und Woche 32 mindestens eine Phlebotomie durchgeführt werden musste, um eine adäquate Hämatokrit-Kontrolle zu gewährleisten, im BAT-Arm über dreimal so hoch wie im Ruxolitinib-Arm der Studie (62,4% vs. 19,8%). Unter BAT benötigten 20,2% der Patienten in diesem Zeitraum sogar mindestens drei Aderlässe, während dies nur auf 2,8% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten zutraf (58;102). Auch der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen eine Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des Hämatokrits erreicht und diese bis zu Woche 48 beibehalten hatten, war im Ruxolitinib-Arm der Studie signifikant höher als im BAT-Arm (54,5% vs. 1,8%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-18) (58). Insgesamt behielten 59 der 66 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe ihr Ansprechen bis zum Datenschnitt für die Primäranalyse bei. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen lag die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens für mindestens 48 Wochen bei 97% (95%-KI: 88-99%) (Tabelle 4-18 und Abbildung 4-4) (58).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.1.2 Reduktion der Milzgröße – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Reduktion der Milzgröße“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ wurde durch vier Operationalisierungen erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen</u> Der Rückgang des Milzvolumens wurde mittels MRT oder CT gemessen und der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn angegeben. Patienten, für die keine Werte vorlagen sowie Patienten, die bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Untersuchung die Behandlung abgebrochen hatten, die BAT-Behandlung gewechselt hatten bzw. in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren oder bei denen ein Übergang in eine Myelofibrose bzw. eine akute Leukämie* vorlag, wurden als Non-Responder gewertet. 2. <u>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen</u> Der Rückgang des Milzvolumens wurde mittels MRT oder CT gemessen und die prozentuale Veränderung des Milzvolumens nach 32 Wochen im Vergleich zum Baseline-Wert zu Studienbeginn angegeben. 3. <u>Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen</u> Als Responder wurden Patienten gewertet, die nach 32 Wochen eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul style="list-style-type: none"> - Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Studien-Nadir - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* Patienten, für die keine Werte vorlagen, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatten oder die in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren, wurden als Non-Responder gewertet. 4. <u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> - Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Studien-Nadir - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* Falls kein Ereignis auftrat, der Patient die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatte oder in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt war, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten Milzvolumen-Messung unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. <p>Die radiologischen Untersuchungen wurden durch die lokalen Studienärzte durchgeführt. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war.</p> <p>Das Milzvolumen wurde zum Zeitpunkt der Screening-Visite, nach 16, 32, 48, 64 und 80 Wochen sowie danach alle 32 Wochen gemessen.</p>
	<p>* Diagnose einer akuten Leukämie bei einem Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. einem Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
RESPONSE	niedrig	ja*	NA [†]	ja	ja	niedrig
* Die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war.						
[†] Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.						
Abkürzungen: CT, Computertomographie; ITT, Intention to treat; MRT, Magnetresonanztomographie; NA, not applicable						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da das Milzvolumen durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und

somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Reduktion der Milzgröße	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen		
Ansprechen (n, %)	42 (38,2)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	42,42 [5,99 – 300,49]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	63,13 [10,92 – 2785,8]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	37,32 [28,11 – 46,53]	
p-Wert*	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn		
Milzvolumen zu Studienbeginn (cm³)		
N (gesamt)	96	87
Mittelwert (\pm SD)	1443,9 \pm 899,6	1684,8 \pm 1094,1
Median	1146,8	1321,6
Milzvolumen nach 32 Wochen (cm³)		
N (gesamt)	96	87
Mittelwert (\pm SD)	1038,5 \pm 677,9	1733,4 \pm 1131,6
Median	801,2	1336,1
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	96	87
Mittelwert (\pm SD)	-26,19 \pm 29,40	4,50 \pm 20,09
Median	-32,24	2,72
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]	-31,35 [-38,80; -23,90]	
p-Wert [‡]	< 0,0001	

Reduktion der Milzgröße	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen		
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	39,38 [5,55 – 279,47]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	56,93 [9,67 – 2475]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	34,58 [25,50 – 43,67]	
p-Wert*	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens**		
N (gesamt)	42	1
Zahl der Ereignisse (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahl der Zensurierungen (n, %)	42 (100)	1 (100)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	NA
Kaplan-Meier-Schätzer		
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 48 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 64 Wochen	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 80 Wochen	1,0 [NA – NA]	NA
* Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
† Berechnung der LSM (Least Square Means)-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Milzvolumen zu Studienbeginn als Kovariate		
‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
** Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SD, Standardabweichung		

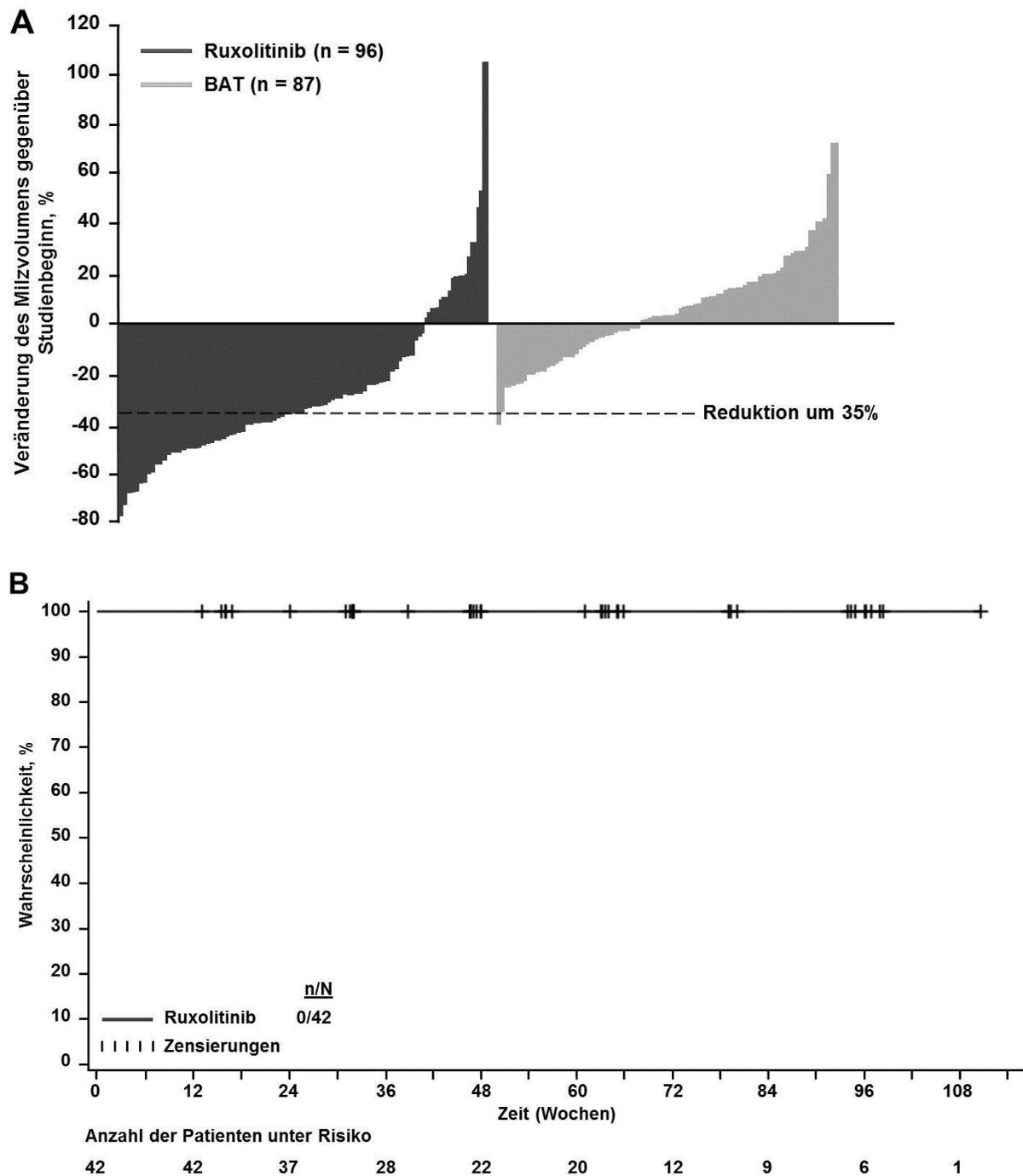


Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(A) Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen. Nur Patienten mit auswertbarer Milzvolumen-Messung zu Studienbeginn sowie nach 32 Wochen wurden in die Analyse einbezogen. (B) Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens in Bezug auf die Milzvolumenreduktion unter der Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie RESPONSE nach einem medianen Follow-up von 81 Wochen. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach 32 Wochen eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ erreicht hatten. Auf der X-Achse ist die Zeit seit dem erstmaligen Erreichen eines solchen Ansprechens bis zu dessen Verlust dargestellt. BAT, Best Available Therapy; n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen wurde als Einzelkomponente des zusammengesetzten primären Endpunkts erhoben (58;102). Der Rückgang des Milzvolumens im Vergleich zur Baseline wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) gemessen. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war.

Wie die Primäranalyse der RESPONSE-Studie im Januar 2014 zeigte, war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen in der Ruxolitinib-Gruppe signifikant höher als in der BAT-Gruppe (38,2% vs. 0,9%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-21) (58;102). Nach 32 Wochen betrug die mediane Milzvolumenreduktion unter der Therapie mit Ruxolitinib 32,2%, während das Milzvolumen im Kontrollarm sogar um 2,7% zunahm ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-21) (58). Insgesamt hatten 71,8% der Patienten im Ruxolitinib-Arm zu diesem Zeitpunkt eine Milzvolumenreduktion unter den Ausgangswert zu Studienbeginn erreicht (Abbildung 4-5A). Unter der BAT-Kontrolltherapie war dies dagegen nur bei 33,0% der Patienten der Fall, wobei der primäre Endpunkt, die Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen, nur von einem Patienten erreicht wurde (58). Auch der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ erreicht und bis zu Woche 48 beibehalten hatten, war im Ruxolitinib-Arm der Studie signifikant höher als im BAT-Arm (35,5% vs. 0,9%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-21) (58). In der Ruxolitinib-Gruppe behielten alle 42 Patienten ihr Ansprechen bis zum Datenschnitt für die Primäranalyse bei (Tabelle 4-21 und Abbildung 4-5B) (58).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.2 Vollständige hämatologische Remission – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Vollständige hämatologische Remission“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ wurde durch drei Operationalisierungen erfasst:</p> <p>1. <u>Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen</u></p> <p>Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die alle drei folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 - Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen - Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen <p>Nach den Vorgaben des Studienprotokolls durfte und musste dabei eine Phlebotomie-Therapie durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von $> 45\%$ bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von $> 48\%$ vorlag („Phlebotomie-Bedürftigkeit“). Patienten, für die keine Werte vorlagen sowie Patienten, die bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Untersuchung die Behandlung abgebrochen hatten, die BAT-Behandlung gewechselt hatten bzw. in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren oder bei denen ein Übergang in eine Myelofibrose bzw. eine akute Leukämie* vorlag, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>2. <u>Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen</u></p> <p>Als Responder wurden Patienten gewertet, die nach 32 Wochen eine vollständige hämatologische Remission erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit - Thrombozytenzahl $> 400 \times 10^9/l$ - Leukozytenzahl $> 10 \times 10^9/l$ - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* <p>Patienten, für die keine Werte vorlagen, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatten oder die in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>3. <u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen einer vollständigen hämatologischen Remission bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit - Thrombozytenzahl $> 400 \times 10^9/l$ - Leukozytenzahl $> 10 \times 10^9/l$ - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* <p>Falls kein Ereignis auftrat, der Patient die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatte oder in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt war, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>Hämatologische Untersuchungen erfolgten zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Visite sowie danach bei jeder Studienvisite (d.h. alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen bis Woche 32, dann alle 8 Wochen bis Woche 80 sowie danach alle 16 Wochen).</p>

* Diagnose einer akuten Leukämie bei einem Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. einem Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$

Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
RESPONSE	niedrig	ja*	NA [†]	ja	ja	niedrig
* Das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.						
† Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.						
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; NA, not applicable						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblin-

dung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vollständige hämatologische Remission	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen (adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn)		
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,69 [1,38 – 5,23]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,35 [1,43 – 8,35]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	15,06 [5,74 – 24,38]	
p-Wert*	0,0028	
Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen		
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,63 [1,34 – 5,17]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,19 [1,37 – 7,79]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	14,64 [5,16 – 24,12]	
p-Wert†	0,0034	
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen (adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn)		
Ansprechen (n, %)	23 (20,9)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	22,40 [3,29 – 152,57]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	27,16 [4,75 – 1299]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	20,24 [12,62 – 27,86]	
p-Wert‡	< 0,0001	

Vollständige hämatologische Remission	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen		
Ansprechen (n, %)	23 (20,9)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	23,17 [3,22 – 166,70]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	30,75 [4,54 – 1223]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	19,97 [12,22 – 27,72]	
p-Wert**	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens[§]		
N (gesamt)	26	10
Zahl der Ereignisse (n, %)	5 (19,2)	2 (20,0)
Zahl der Zensurierungen (n, %)	21 (80,8)	8 (80,0)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA [64,7 – NA]	56,1 [16,0 – 56,1]
Kaplan-Meier-Schätzer		
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	0,88 [0,39 – 0,98]
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	0,88 [0,39 – 0,98]
Nach 48 Wochen	0,91 [0,68 – 0,98]	0,88 [0,39 – 0,98]
Nach 64 Wochen	0,79 [0,54 – 0,92]	NA
Nach 80 Wochen	0,71 [0,41 – 0,87]	NA
* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10 ⁹ /l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10 ⁹ /l) zu Studienbeginn		
† Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test		
‡ Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10 ⁹ /l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10 ⁹ /l) zu Studienbeginn (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
** Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
§ Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio		

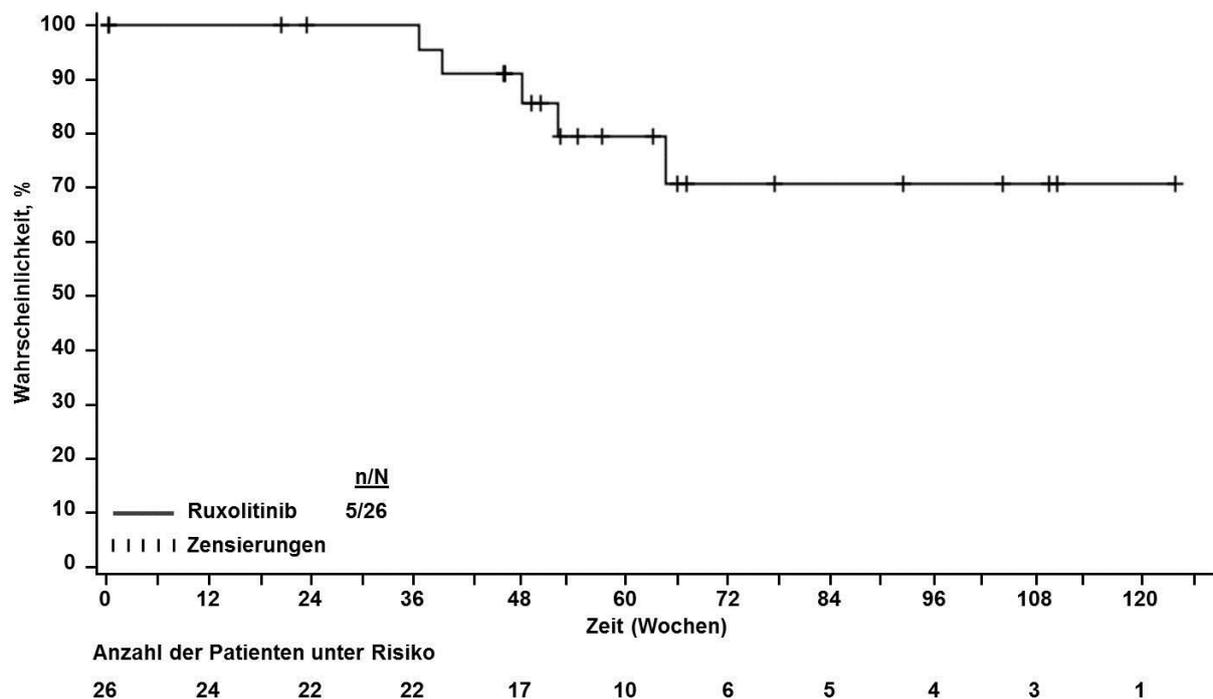


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens

Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens in Bezug auf die vollständige hämatologische Remission unter der Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie RESPONSE nach einem medianen Follow-up von 81 Wochen. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach 32 Wochen eine vollständige hämatologische Remission erreicht hatten. Auf der X-Achse ist die Zeit seit dem erstmaligen Erreichen eines solchen Ansprechens bis zu dessen Verlust dargestellt. n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

In der RESPONSE-Studie wurde der Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen als einer der beiden wichtigsten sekundären Endpunkte erhoben (58;102). Als Responder wurden dabei Patienten mit einer Phlebotomie-unabhängigen Hämatokrit-Kontrolle (d.h. Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 sowie höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8) klassifiziert, bei denen nach 32 Wochen außerdem eine Thrombozytenzahl von $\leq 400 \times 10^9/l$ sowie eine Leukozytenzahl von $\leq 10 \times 10^9/l$ vorlag.

Während bei 23,6% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten nach 32 Wochen eine vollständige hämatologische Remission nachgewiesen werden konnte, traf dies nur auf 8,9% der Patienten in der Kontrollgruppe zu ($p = 0,0028$) (Tabelle 4-24) (58;102). Auch der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission erreicht und bis zu Woche 48 beibehalten hatten, war im Ruxolitinib-Arm der Studie signifikant höher als im BAT-Arm (20,9% vs. 0,9%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-24) (58). Der Vorteil der Ruxolitinib-Therapie war

dabei unabhängig davon, ob die entsprechenden Auswertungen mit oder ohne Adjustierung nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn durchgeführt wurden (Tabelle 4-24) (58). Insgesamt behielten 21 der 26 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe ihr Ansprechen bis zum Datenschnitt für die Primäranalyse bei. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde die Wahrscheinlichkeit, unter der Behandlung mit Ruxolitinib eine vollständige hämatologische Remission zu erreichen und diese für mindestens 48 Wochen nach dem initialen Ansprechen zu erhalten, auf 91% geschätzt (95%-KI: 68-98%) (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-6) (58). Unter der Therapie mit Ruxolitinib konnte damit nicht nur eine dauerhafte Kontrolle des erhöhten Hämatokrits, sondern auch eine lang andauernde Normalisierung der Thrombozyten- und Leukozytenzahl erzielt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.3 Klinisch-hämatologisches Ansprechen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ wurde durch drei Operationalisierungen erfasst:</p> <p>1. <u>Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen</u> Als Responder wurden Patienten mit einem vollständigen oder partiellen klinisch-hämatologischen Ansprechen (modifiziert nach den ELN-Kriterien aus dem Jahr 2009) klassifiziert: Vollständiges Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 - Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen - Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen - Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen Partielles Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> - Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 ODER - Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen <p>Nach den Vorgaben des Studienprotokolls durfte und musste dabei eine Phlebotomie-Therapie durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von $> 45\%$ bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von $> 48\%$ vorlag („Phlebotomie-Bedürftigkeit“). Patienten, für die keine Werte vorlagen sowie Patienten, die bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Untersuchung die Behandlung abgebrochen hatten, die BAT-Behandlung gewechselt hatten bzw. in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren oder bei denen ein Übergang in eine Myelofibrose bzw. eine akute Leukämie* vorlag, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>2. <u>Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen</u> Als Responder wurden Patienten gewertet, die nach 32 Wochen ein klinisch-hämatologisches Ansprechen erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlust des jeweiligen Ansprechens - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* <p>Patienten, für die keine Werte vorlagen, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatten oder die in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt waren, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>3. <u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines klinisch-hämatologischen Ansprechens bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlust des jeweiligen Ansprechens - Tod durch jedwede Ursache - Übergang in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie* <p>Falls kein Ereignis auftrat, der Patient die Behandlung vorzeitig abgebrochen bzw. die BAT-Behandlung gewechselt hatte oder in den Ruxolitinib-Arm der Studie gewechselt war, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung bzw. der letzten Milzvolumen-Messung unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>Der Rückgang des Milzvolumens wurde mittels MRT oder CT durch die lokalen Studienärzte gemessen. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen</p>

<p>Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war.</p> <p>Hämatologische Untersuchungen erfolgten zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Visite sowie danach bei jeder Studiervisite (d.h. alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen bis Woche 32, dann alle 8 Wochen bis Woche 80 sowie danach alle 16 Wochen). Das Milzvolumen wurde zum Zeitpunkt der Screening-Visite, nach 16, 32, 48, 64 und 80 Wochen sowie danach alle 32 Wochen gemessen.</p>
<p>* Diagnose einer akuten Leukämie bei einem Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. einem Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; CT, Computertomographie; ELN, European Leukemia Net; MRT, Magnetresonanztomographie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen						
RESPONSE	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
RESPONSE	niedrig	ja*	NA [†]	ja	ja	niedrig
<p>* Die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt.</p> <p>† Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.</p> <p>Abkürzungen: CT, Computertomographie; ITT, Intention to treat; MRT, Magnetresonanztomographie; NA, not applicable</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klinisch-hämatologisches Ansprechen	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen		
Ansprechen (n, %)	70 (63,6)	22 (19,6)
Vollständiges Ansprechen	9 (8,2)	1 (0,9)
Partielles Ansprechen	61 (55,5)	21 (18,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,24 [2,17 – 4,83]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,12 [3,88 – 13,07]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	43,97 [32,37 – 55,57]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen		
Ansprechen (n, %)	64 (58,2)	2 (1,8)
Vollständiges Ansprechen	8 (7,3)	1 (0,9)
Partielles Ansprechen	56 (50,9)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	32,55 [8,17 – 129,68]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	76,54 [18,29 – 645,3]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	56,39 [46,85 – 65,93]	
p-Wert†	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens‡		
N (gesamt)	70	22
Zahl der Ereignisse (n, %)	9 (12,9)	3 (13,6)
Zahl der Zensurierungen (n, %)	61 (87,1)	19 (86,4)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	52,1 [40,0 – 64,1]
Kaplan-Meier-Schätzer		
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	0,99 [0,90 – 1,00]	1,0 [NA – NA]
Nach 48 Wochen	0,96 [0,87 – 0,99]	0,50 [0,06 – 0,84]
Nach 64 Wochen	0,88 [0,77 – 0,94]	0,50 [0,06 – 0,84]
Nach 80 Wochen	0,84 [0,71 – 0,91]	NA
* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
† Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
‡ Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio		

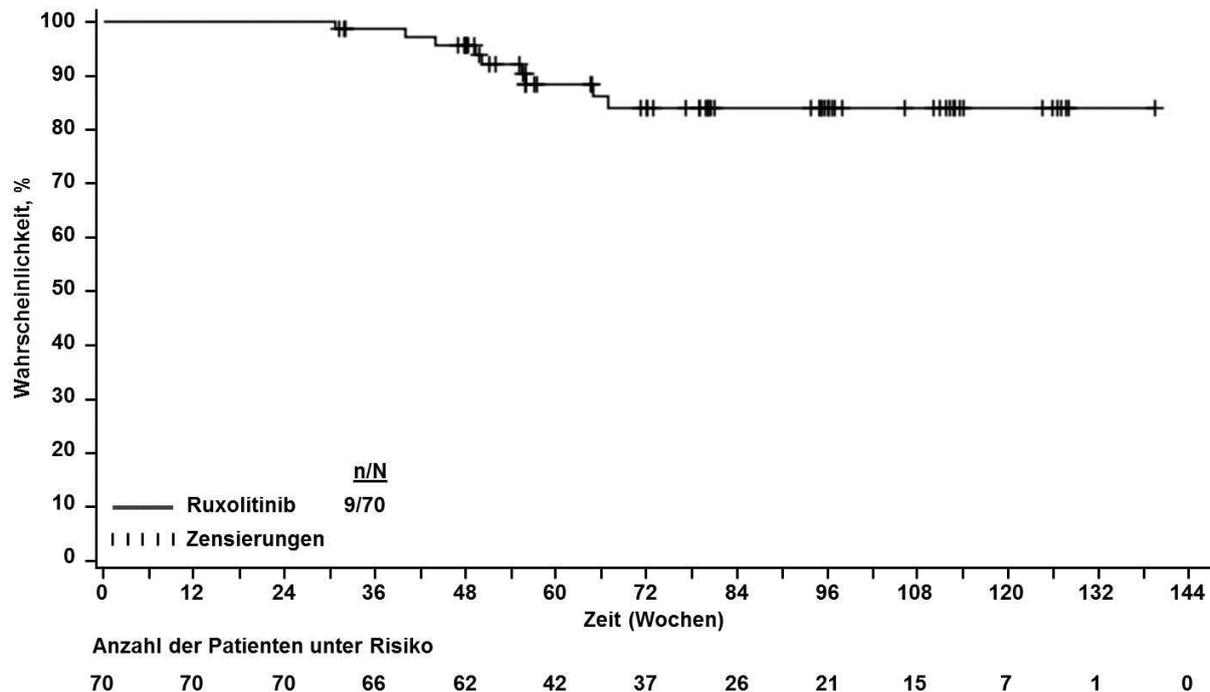


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens

Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des klinisch-hämatologischen Ansprechens unter der Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie RESPONSE nach einem medianen Follow-up von 81 Wochen. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach 32 Wochen ein klinisch-hämatologisches Ansprechen erreicht hatten. Auf der X-Achse ist die Zeit seit dem erstmaligen Erreichen eines solchen Ansprechens bis zu dessen Verlust dargestellt. n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Der Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen wurde als einer der sekundären Endpunkte der RESPONSE-Studie erhoben (58). Als Responder wurden alle Patienten klassifiziert, die basierend auf einer leicht modifizierten Version der ELN-Kriterien ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufwiesen (39). Ein vollständiges Ansprechen war dabei definiert als das Vorliegen einer Phlebotomie-unabhängigen Hämokrit-Kontrolle (d.h. Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 sowie höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8) sowie einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$, einer Thrombozytenzahl von $\leq 400 \times 10^9/l$ und einer Leukozytenzahl von $\leq 10 \times 10^9/l$. Für ein partielles Ansprechen mussten entweder das Kriterium der Phlebotomie-unabhängigen Hämokrit-Kontrolle oder alle drei anderen Kriterien erfüllt sein.

Nach 32 Wochen hatten 63,6% der Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib ein klinisch-hämatologisches Ansprechen erreicht, wohingegen dies nur bei 19,6% der Patienten unter der BAT-Behandlung der Fall war ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-27) (58). Auch der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen ein klinisch-hämatologisches Ansprechen erreicht und bis zu Woche

48 beibehalten hatten, war in der Ruxolitinib-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (58,2% vs. 1,8%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-27) (58). Insgesamt behielten 61 der 70 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe ihr Ansprechen bis zum Datenschnitt im Januar 2014 bei. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen lag die Wahrscheinlichkeit, unter der Behandlung mit Ruxolitinib ein klinisch-hämatologisches Ansprechen für mindestens 48 Wochen beizubehalten, bei 96% (95%-KI: 87%-99%) (Tabelle 4-27 und Abbildung 4-7) (58).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.4 Thromboembolische Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Thromboembolische Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wurde über den SMQ-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ operationalisiert.</p> <p>Die Patienten wurden bis 35 Tage nach der letzten Behandlung kontinuierlich hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Die Kodierung unerwünschter Ereignisse erfolgte mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.1). Dabei wurde jeweils die Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis dokumentiert.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p>
Abkürzungen: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ, Standardized MedDRA Query	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil

gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Thromboembolische Ereignisse*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 111)
Thromboembolische Ereignisse (nach 32 Wochen)[†]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,9)	6 (5,4) [‡]
Preferred Term		
Portalvenenthrombose	1 (0,9)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	2 (1,8)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,9)
Milzinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombophlebitis	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombose	0 (0,0)	1 (0,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	0,17 [0,02 – 1,39]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	0,16 [0,00 – 1,37]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	-4,49 [-9,03 – 0,04]	
p-Wert**	0,1200	
Thromboembolische Ereignisse (Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse)[§]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (1,8)	6 (5,4) [‡]
Preferred Term		
Portalvenenthrombose	1 (0,9)	0 (0,0)
Retinale Gefäßthrombose	1 (0,9)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	2 (1,8)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,9)
Milzinfarkt	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombophlebitis	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombose	0 (0,0)	1 (0,9)

Thromboembolische Ereignisse*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 111)
Thromboembolische Ereignisse adjustiert nach Patientenjahren (Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse)[§]		
Exposition (Patientenjahre)	169,97	72,81
Patienten mit Ereignis (n, n/100 Patientenjahre)	2 (1,18)	6 (8,24)
IDR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	0,14 [0,03 – 0,71]	
p-Wert [§]	0,0171	
<p>* operationalisiert über den SMQ-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ † nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm ‡ ein Patient hatte einen akuten Myokardinfarkt und eine Lungenembolie ** Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet) § nach einer medianen Expositionszeit von 81,0 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm § im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; IDR, Incidence Density Ratio; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SMQ, Standardized MedDRA Query</p>		

Die Erfassung und Auswertung thromboembolischer Ereignisse wurde mit Amendment 4 des Studienprotokolls und Verlängerung der Studiendauer auf 5 Jahre als explorativer Endpunkt der Studie ergänzt, um den Langzeiteffekt der Therapie mit Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera auf das Thromboserisiko untersuchen zu können (58;61). Da das Amendment erst nach der Durchführung der Primäranalyse effektiv wurde, liegt jedoch noch keine gesonderte Auswertung für diesen Endpunkt vor. Stattdessen wurden – in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA (110) – bereits zur Verfügung stehende Daten, die im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben wurden, für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wurde dabei über den SMQ (Standardized MedDRA Queries)-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“ operationalisiert (58).

Obwohl die Zahl der Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Komplikationen in der Ruxolitinib-Gruppe höher war als in der BAT-Gruppe (35,5% vs. 29,5%), wurde nach 32 Wochen nur bei einem Patienten (0,9%) in der Ruxolitinib-Gruppe ein thromboembolisches Ereignis dokumentiert, wohingegen dies bei 6 Patienten (5,4%) unter der Vergleichstherapie der Fall war ($p = 0,1200$) (Tabelle 4-30) (58). Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt dieser Auswertung war die Ereigniszahl noch entsprechend gering und es wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Um auch eine Aussage zum Auftreten thromboembolischer Ereignisse nach längerer Nachbeobachtung treffen zu können, wurde zusätzlich

die Auswertung zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse herangezogen. Während die mediane Behandlungsdauer (und damit auch die Beobachtungsdauer) zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Untersuchung zwischen den beiden Studienarmen noch vergleichbar war, lag die mediane Expositionszeit beim Datenschnitt für die Primäranalyse im Ruxolitinib-Arm aufgrund der großen Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe aber deutlich über der im BAT-Arm (81 Wochen vs. 34 Wochen) (58). Da ein Vergleich auf Basis der naiven Proportionen wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen nicht sinnvoll wäre, wurde die Auswertung des Anteils der Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre herangezogen und das Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio, IDR) als zugehöriges Effektmaß berechnet. Eine solche Analyse kann im Falle seltener Ereignisse und kurzer Beobachtungszeiten wie in der vorliegenden Situation als geeignete Approximation für eine Auswertung der Zeit bis zum Ereignis angesehen werden (111-114). Wie die Ergebnisse der zeitadjustierten Analyse zeigen, lag die Zahl der Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Ereignis pro 100 Patientenjahre in der Ruxolitinib-Gruppe nur bei 1,18, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Inzidenzdichte von 8,24 Ereignissen pro 100 Patientenjahre verzeichnet wurde (Tabelle 4-30). Dies entspricht einer signifikanten Senkung der Thromboembolierate unter der Therapie mit Ruxolitinib um 86% (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; $p = 0,0171$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.5 Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ wurde durch zwei Operationalisierungen erfasst:</p> <p>1. <u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen</u> Die Polycythaemia-vera-assoziierten Symptome wurden mit Hilfe des MPN-SAF (Myelo-proliferative Neoplasm Symptom Assessment Form)-Patiententagebuches erfasst und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Total Symptom Score (TSS) um $\geq 50\%$ im Vergleich zu Studienbeginn angegeben. Nur Patienten mit TSS-Bestimmung zu Studienbeginn und nach 32 Wochen wurden in die Analyse einbezogen. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden fehlende Werte außerdem mit Hilfe verschiedener Imputationsverfahren ersetzt: In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Patienten ohne TSS-Bestimmung zu Studienbeginn oder nach 32 Wochen als Non-Responder gewertet („ITT-Population“), in Sensitivitätsanalyse 2 wurden fehlende Werte entsprechend der LOCF (last observation carried forward)-Methode durch den letzten von einem Patienten vorliegenden Wert ersetzt.</p> <p>Folgende Total Symptom Scores wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total Score aller 14 Items (TSS-14) - Total Score der ersten 5 Items (TSS-5) - Total Score der Splenomegalie-bedingten Symptome (TSS-S): Bauchbeschwerden, Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl - Total Score der Hyperviskositäts-bedingten Symptome (TSS-H): Sehstörungen, Schwindel, Konzentrationsprobleme, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen, Ohrgeräusche, Rötung der Haut - Total Score der Zytokin-bedingten Symptom (TSS-C): Müdigkeit, Juckreiz, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand <p>2. <u>Absolute/prozentuale Veränderung des TSS sowie der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen</u> Die Polycythaemia-vera-assoziierten Symptome wurden mit Hilfe des MPN-SAF-Patiententagebuches erfasst und die prozentuale/absolute Veränderung des TSS sowie der Einzelsymptome nach 32 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn angegeben.</p> <p>Der hier verwendete Fragebogen MPN-SAF besteht aus 14 Items, über die die folgenden charakteristischen Symptome der Polycythaemia vera abgefragt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Juckreiz - Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl - Kopfschmerzen - Muskelschmerzen - Nachtschweiß - Schwitzen im Wachzustand - Müdigkeit - Bauchbeschwerden - Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen - Konzentrationsprobleme - Schwindel - Rötung der Haut - Sehstörungen - Ohrgeräusche <p>Diese Symptome werden mit 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich) bewertet. Aus dem numerischen Score der Einzelsymptome werden durch Addition die oben beschriebenen Gesamtscores (Total Symptom Score, TSS) berechnet, die deshalb je nach Anzahl der eingeschlossenen Items unterschiedliche Werte annehmen können.</p>

Die Erfassung der Symptome durch den MPN-SAF erfolgte mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs und wurde täglich bis zu Woche 32 durchgeführt. Die Patienten begannen mit dem Ausfüllen des Patiententagebuchs bereits 7 Tage vor der Einnahme der ersten Studienmedikation. Der Basiswert zu Studienbeginn wurde als Mittelwert aus den TSS-Werten dieser 7 Tage bestimmt. Dementsprechend wurde der TSS nach 32 Wochen als Mittelwert aus den TSS-Werten der letzten 28 Tage berechnet.
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; LOCF, Last observation carried forward; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; TSS, Total Symptom Score

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Anteil der Patienten einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Operationalisierung: Absolute/Prozentuale Verbesserung des TSS sowie der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; TSS, Total Symptom Score						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um \geq 50% nach 32 Wochen		
N (gesamt)	74	81
Ansprechen (n, %)	36 (48,6)	4 (4,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	9,82 [3,68 – 26,21]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	18,12 [5,73 – 72,71]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	43,73 [31,40 – 56,06]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um \geq 50% nach 32 Wochen		
N (gesamt)	73	79
Ansprechen (n, %)	47 (64,4)	9 (11,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,70 [3,00 – 10,81]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	14,41 [5,69 – 36,73]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	53,16 [40,18 – 66,14]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um \geq 50% nach 32 Wochen		
N (gesamt)	63	71
Ansprechen (n, %)	39 (61,9)	12 (16,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,69 [2,12 – 6,43]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,92 [3,34 – 19,33]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	45,10 [30,37 – 59,82]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um \geq 50% nach 32 Wochen		
N (gesamt)	71	80
Ansprechen (n, %)	26 (36,6)	10 (12,5)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,92 [1,52 – 5,62]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,03 [1,66 – 10,10]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	24,08 [10,72 – 37,44]	
p-Wert*	0,0006	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um \geq 50% nach 32 Wochen		
N (gesamt)	74	80
Ansprechen (n, %)	47 (63,5)	9 (11,3)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,68 [2,99 – 10,77]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	13,95 [5,56 – 35,40]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	52,35 [39,41 – 65,29]	
p-Wert*	< 0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	36 (32,7)	4 (3,6)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	9,16 [3,37 – 24,86]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	13,11 [4,36 – 51,85]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	29,16 [19,75 – 38,58]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	47 (42,7)	9 (8,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,33 [2,75 – 10,34]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	8,61 [3,76 – 20,91]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	34,72 [24,21 – 45,23]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	12 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,32 [1,84 – 6,00]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,60 [2,15 – 10,25]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	24,78 [14,20 – 35,36]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,65 [1,34 – 5,22]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,15 [1,37 – 7,68]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	14,70 [5,17 – 24,24]	
p-Wert*	0,0035	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse 1)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	47 (42,7)	9 (8,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,33 [2,75 – 10,34]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	8,61 [3,76 – 20,91]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	34,72 [24,21 – 45,23]	
p-Wert*	< 0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	6 (5,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	6,61 [2,92 – 14,98]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	9,71 [3,75 – 28,94]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	30,08 [20,22 – 39,94]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	52 (47,3)	12 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,42 [2,50 – 7,83]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,44 [3,52 – 16,36]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	36,57 [25,64 – 47,49]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	43 (39,1)	15 (13,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,93 [1,73 – 4,96]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,12 [2,05 – 8,64]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	25,72 [14,69 – 36,76]	
p-Wert*	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	27 (24,5)	11 (9,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,49 [1,30 – 4,77]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,98 [1,33 – 7,01]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	14,70 [4,96 – 24,45]	
p-Wert*	0,0043	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse 2)[†]		
N (gesamt)	110	112
Ansprechen (n, %)	51 (46,4)	11 (9,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,73 [2,60 – 8,59]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,89 [3,66 – 17,86]	
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	36,54 [25,73 – 47,34]	
p-Wert*	< 0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-14 gegenüber Studienbeginn (Range: 0-140)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	29,4 ± 22,33	35,5 ± 25,59
Median	23,4	33,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-14,1 ± 16,44	3,9 ± 15,10
Median	-11,0	1,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-19,51 [-24,17; -14,85]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	74	81
Mittelwert (± SD)	-31,07 ± 119,70	16,81 ± 57,18
Median	-49,6	6,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-51,39 [-80,62; -22,16]	
p-Wert ^{**}	0,0007	
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-5 gegenüber Studienbeginn (Range: 0-50)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	10,8 ± 8,66	13,7 ± 9,76
Median	9,3	12,2
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-6,6 ± 6,92	1,2 ± 5,79
Median	-5,6	0,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-8,62 [-10,47; -6,78]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	73	79
Mittelwert (± SD)	-48,91 ± 89,08	11,66 ± 64,16
Median	-62,5	5,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-63,71 [-88,61; -38,80]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-S gegenüber Studienbeginn (Range: 0-20)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (\pm SD)	4,0 \pm 3,94	5,2 \pm 4,55
Median	3,0	4,4
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (\pm SD)	-2,1 \pm 2,89	0,4 \pm 3,22
Median	-1,5	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-2,81 [-3,69; -1,93]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	63	71
Mittelwert (\pm SD)	-14,63 \pm 347,86	51,03 \pm 254,28
Median	-75,0	-3,6
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-81,71 [-184,5; 21,14]	
p-Wert ^{**}	0,1185	
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-H gegenüber Studienbeginn (Range: 0-70)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (\pm SD)	12,2 \pm 10,75	14,3 \pm 12,14
Median	8,4	11,9
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (\pm SD)	-4,0 \pm 7,92	2,6 \pm 8,92
Median	-1,6	2,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-7,16 [-9,65; -4,66]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	71	80
Mittelwert (\pm SD)	-1,99 \pm 154,89	46,55 \pm 114,99
Median	-30,5	21,8
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-53,23 [-95,32; -11,14]	
p-Wert ^{**}	0,0135	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-C gegenüber Studienbeginn (Range: 0-50)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	13,2 ± 10,13	16,0 ± 11,10
Median	11,3	15,1
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-8,1 ± 8,59	1,0 ± 6,00
Median	-6,2	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-9,99 [-12,03; -7,95]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	74	80
Mittelwert (± SD)	-39,72 ± 108,43	18,91 ± 102,70
Median	-61,6	0,9
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-64,82 [-97,90; -31,74]	
p-Wert ^{**}	0,0002	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Juckreiz“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,7 ± 2,51	3,1 ± 2,49
Median	2,3	2,9
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-2,2 ± 2,39	0,0 ± 1,88
Median	-1,4	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-2,42 [-2,94; -1,90]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	64	73
Mittelwert (± SD)	-67,06 ± 90,23	33,16 ± 191,87
Median	-94,9	-2,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-103,67 [-154,4; -52,91]	
p-Wert ^{**}	0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,02	2,6 ± 2,25
Median	1,3	2,4
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-1,2 ± 1,64	0,2 ± 1,70
Median	-0,7	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,60 [-2,08; -1,11]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	57	67
Mittelwert (± SD)	-66,69 ± 44,09	94,56 ± 539,52
Median	-93,9	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-178,49 [-319,4; -37,53]	
p-Wert ^{**}	0,0135	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Kopfschmerzen“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	1,6 ± 1,98	1,9 ± 2,15
Median	0,7	1,2
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-0,6 ± 1,56	0,4 ± 1,62
Median	0,0	0,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,13 [-1,58; -0,67]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	48	61
Mittelwert (± SD)	-14,98 ± 122,72	92,82 ± 288,13
Median	-51,5	11,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-110,07 [-194,4; -25,73]	
p-Wert ^{**}	0,0110	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Muskelschmerzen“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,4 ± 2,24	3,3 ± 2,65
Median	1,9	3,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-1,1 ± 1,91	0,4 ± 1,74
Median	-0,7	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,81 [-2,34; -1,28]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	59	70
Mittelwert (± SD)	-41,22 ± 78,54	24,40 ± 126,44
Median	-61,1	0,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-72,68 [-110,1; -35,24]	
p-Wert ^{**}	0,0002	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Nachtschweiß“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,2 ± 2,45	2,8 ± 2,69
Median	1,4	2,1
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-1,5 ± 2,52	0,2 ± 1,75
Median	-0,8	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,95 [-2,52; -1,38]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	56	66
Mittelwert (± SD)	-64,68 ± 114,37	24,74 ± 115,96
Median	-99,5	3,9
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-93,17 [-134,3; -52,01]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Schwitzen im Wachzustand“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,40	2,5 ± 2,70
Median	1,0	1,4
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-1,4 ± 2,36	0,3 ± 2,08
Median	-0,7	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-2,02 [-2,58; -1,45]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	52	63
Mittelwert (± SD)	-73,68 ± 82,23	21,51 ± 116,77
Median	-100,0	-4,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-97,02 [-135,0; -59,04]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Müdigkeit“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	4,0 ± 2,52	4,3 ± 2,86
Median	4,0	4,9
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-1,8 ± 2,10	0,1 ± 1,62
Median	-1,5	-0,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-2,00 [-2,53; -1,47]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	68	76
Mittelwert (± SD)	-41,07 ± 72,28	5,40 ± 68,30
Median	-49,6	-4,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-47,20 [-70,11; -24,29]	
p-Wert ^{**}	0,0001	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Bauchbeschwerden“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,14	2,6 ± 2,50
Median	1,4	1,9
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-0,9 ± 1,61	0,2 ± 1,85
Median	-0,5	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,25 [-1,73; -0,77]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	55	66
Mittelwert (± SD)	-25,28 ± 132,12	47,47 ± 160,24
Median	-65,9	1,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-82,95 [-134,3; -31,61]	
p-Wert ^{**}	0,0018	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	1,7 ± 2,20	2,1 ± 2,10
Median	0,6	1,8
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-0,3 ± 2,15	0,4 ± 1,80
Median	0,0	0,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-0,83 [-1,40; -0,26]	
p-Wert ^{**}	0,0044	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	51	59
Mittelwert (± SD)	156,70 ± 684,42	21,37 ± 91,27
Median	-37,1	15,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	113,94 [-60,02; 287,90]	
p-Wert ^{**}	0,1969	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Konzentrationsprobleme“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 1,99	2,2 ± 2,12
Median	2,0	1,9
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-0,7 ± 1,47	0,4 ± 1,57
Median	-0,2	0,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,11 [-1,56; -0,67]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	56	61
Mittelwert (± SD)	-25,12 ± 129,47	30,90 ± 97,95
Median	-44,0	16,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-58,07 [-99,24; -16,90]	
p-Wert ^{**}	0,0061	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Schwindel“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	1,8 ± 1,90	1,9 ± 2,21
Median	1,4	1,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-0,9 ± 1,54	0,3 ± 1,99
Median	-0,4	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,23 [-1,73; -0,73]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	56	58
Mittelwert (± SD)	-55,16 ± 70,28	85,14 ± 316,67
Median	-80,2	7,9
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-144,35 [-228,5; -60,19]	
p-Wert ^{**}	0,0009	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Rötung der Haut“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,13	2,5 ± 2,63
Median	1,6	1,8
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-1,0 ± 1,79	0,3 ± 1,92
Median	-0,5	0,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-1,49 [-2,02; -0,96]	
p-Wert ^{**}	< 0,0001	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	56	62
Mittelwert (± SD)	-37,01 ± 92,89	59,31 ± 267,51
Median	-64,1	5,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-106,60 [-179,9; -33,24]	
p-Wert ^{**}	0,0048	
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Sehstörungen“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	1,6 ± 1,97	1,8 ± 2,00
Median	0,6	1,1
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	-0,5 ± 1,67	0,3 ± 1,57
Median	0,0	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-0,88 [-1,33; -0,43]	
p-Wert ^{**}	0,0002	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	46	56
Mittelwert (± SD)	-16,69 ± 103,35	52,95 ± 176,28
Median	-41,8	10,9
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-66,42 [-121,7; -11,12]	
p-Wert ^{**}	0,0191	

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Ohrgeräusche“ (Range: 0-10)		
Studienbeginn		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	1,4 ± 2,35	1,9 ± 2,45
Median	0,0	1,0
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt)	77	82
Mittelwert (± SD)	0,1 ± 1,83	0,6 ± 1,55
Median	0,0	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	-0,57 [-1,09; -0,04]	
p-Wert ^{**}	0,0342	
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen		
N (gesamt) [§]	37	50
Mittelwert (± SD)	112,52 ± 488,56	82,41 ± 328,57
Median	0,0	17,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]	22,79 [-146,9; 192,56]	
p-Wert ^{**}	0,7902	
<p>* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)</p> <p>† Durchführung der Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Dossiererstellung</p> <p>‡ Berechnung der LSM (Least Square Means)-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate</p> <p>** Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)</p> <p>§ Patienten mit 0 als Ausgangswert wurden nicht in die Analyse eingeschlossen</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; LOCF, Last observation carried forward; LSM, Least Square Means; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SD, Standardabweichung; TSS, Total Symptom Score; TSS-5, total score for first 5 items; TSS-14, total score for all 14 items; TSS-C, total score for cytokine-related symptom cluster; TSS-H, total score for hyperviscosity symptom cluster; TSS-S, total score for splenomegaly symptom cluster</p>		

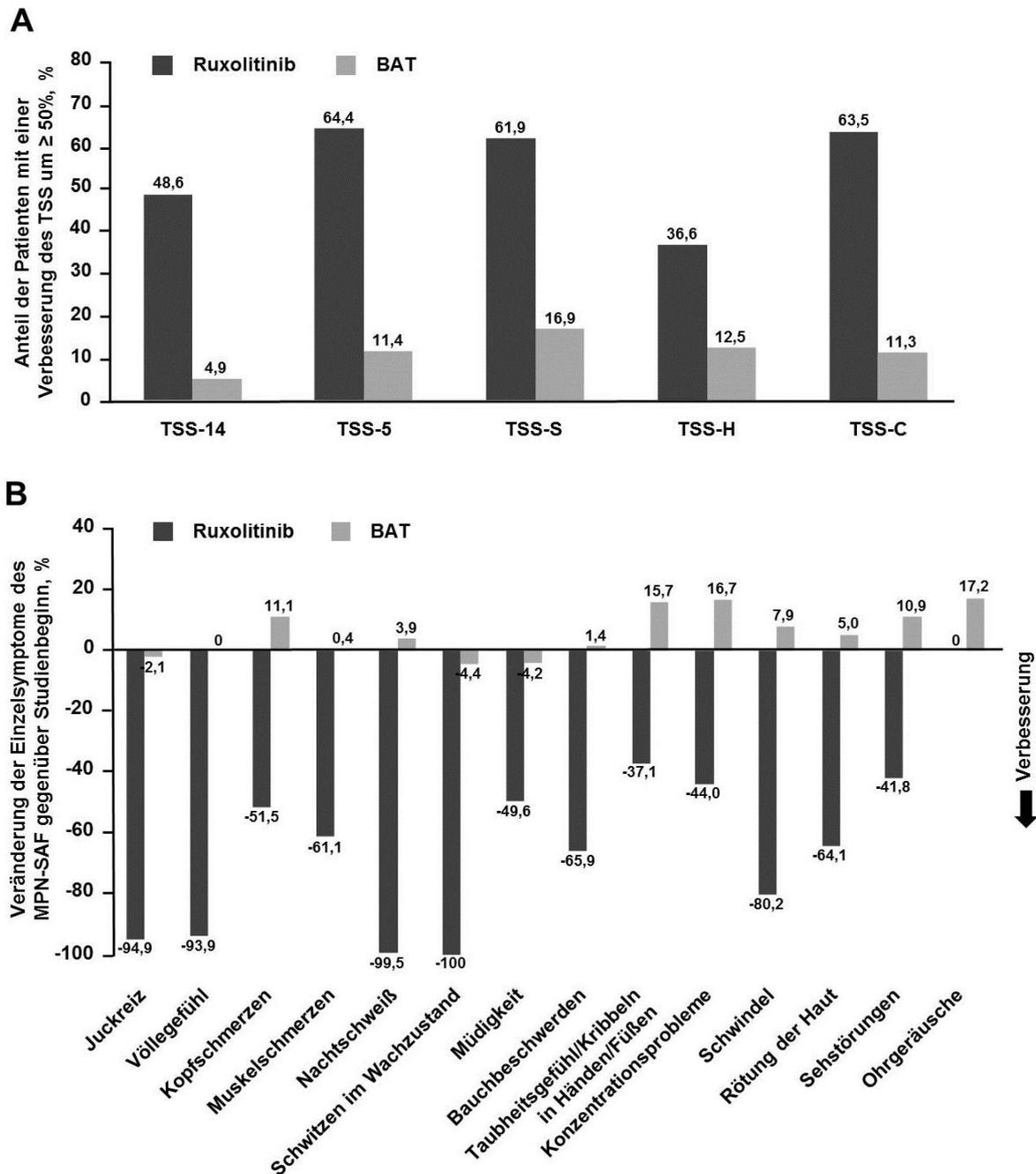


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung des TSS sowie der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn

(A) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen in der Studie RESPONSE. In die Analyse wurden nur Patienten mit Werten für den jeweiligen Gesamtscore zu Studienbeginn sowie nach 32 Wochen einbezogen. (B) Mediane prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen in der Studie RESPONSE. In die Analyse wurden nur Patienten, für die der entsprechende Wert zu Studienbeginn sowie nach 32 Wochen vorlag, eingeschlossen. Patienten mit 0 als Ausgangswert wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. BAT, Best Available Therapy; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; TSS, Total Symptom Score; TSS-5, total score for first 5 items; TSS-14, total score for all 14 items; TSS-C, total score for cytokine-related symptom cluster; TSS-H, total score for hyperviscosity symptom cluster; TSS-S, total score for splenomegaly symptom cluster.

Die mit der Polycythaemia-vera-assoziierten Symptome bzw. die Linderung der Krankheits-symptomatik unter der Therapie wurde mit Hilfe des Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)-Tagebuches erfasst (58). Dieses besteht aus 14 Items, über die die folgenden für die Erkrankung charakteristischen Symptome abgefragt werden: Juckreiz, Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand, Müdigkeit, Bauchbeschwerden, Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen, Konzentrationsprobleme, Schwindel, Rötung der Haut, Sehstörungen und Ohrgeräusche. Die Symptome werden von den Patienten jeweils mit 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich) bewertet. Aus dem numerischen Score der Einzelsymptome werden durch Addition die folgenden Gesamtscores (Total Symptom Scores, TSS) berechnet, die je nach Anzahl der eingeschlossenen Items unterschiedliche Werte annehmen können: TSS-14, TSS-5, TSS-S („splenomegaly“), TSS-H („hyperviscosity“) und TSS-C („cytokine“). Während der TSS-14 und der TSS-5 alle 14 Items bzw. die ersten 5 Items umfassen, werden durch den TSS-S, den TSS-H und den TSS-C jeweils diejenigen Symptomkomplexe erfasst, die im Zusammenhang mit der krankheitsbedingten Splenomegalie, der Hyperviskosität oder dem gesteigerten Zytokin-Signaling stehen (siehe Tabelle 4-31). Die Erhebung der Symptome durch den MPN-SAF erfolgte dabei täglich mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches (58).

Wie die Primäranalyse der RESPONSE-Studie im Januar 2014 zeigte, war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des alle Items umfassenden TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant höher als unter der Kontrollbehandlung (48,6% vs. 4,9%; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-8A) (58;102). Nach 32 Wochen betrug die mediane Verbesserung des TSS-14 unter der Therapie mit Ruxolitinib 49,6%, während es im Kontrollarm zu einer medianen Verschlechterung um 6,3% kam ($p = 0,0007$). Insgesamt konnte im Ruxolitinib-Arm bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des TSS-14 nachgewiesen werden, einige Patienten waren sogar vollständig symptomfrei. Im Kontrollarm kam es hingegen beim überwiegenden Teil der Patienten sogar zu einer Verschlechterung der Symptomatik (58). Der Vorteil der Ruxolitinib-Behandlung zeigte sich auch hinsichtlich der weiteren vier Gesamtscores TSS-5, TSS-S, TSS-H und TSS-C mit signifikant höheren Ansprechraten gegenüber der Vergleichsgruppe (jeweils $p < 0,001$) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-8A) (58;102). Eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik konnte damit sowohl für die Splenomegalie- bzw. Zytokin-Symptomkomplexe als auch für Beschwerden, die im Zusammenhang mit der Hyperviskosität stehen, nachgewiesen werden. Auch die Auswertung zweier Sensitivitätsanalysen, in denen fehlende Werte mit Hilfe verschiedener Imputationsverfahren ersetzt wurden, bestätigen die Überlegenheit der Ruxolitinib-Therapie in Bezug auf alle fünf Gesamtscores (Tabelle 4-33). In Sensitivitätsanalyse 1 wurden dabei Patienten ohne TSS-Bestimmung zu Studienbeginn oder nach 32 Wochen als

Non-Responder gewertet, während fehlende Werte in Sensitivitätsanalyse 2 entsprechend der LOCF (last observation carried forward)-Methode durch den letzten von einem Patienten vorliegenden Wert ersetzt wurden.

Die Verminderung der Polycythaemia-vera-Symptome unter der Therapie mit Ruxolitinib war dabei nicht nur in der Reduktion der Gesamtscores, sondern auch in Bezug auf die untersuchten Einzelsymptome ersichtlich (Abbildung 4-8B). So kam es in der Ruxolitinib-Gruppe bei nahezu allen Einzelsymptomen zu einer Verbesserung, wohingegen unter der BAT-Kontrolltherapie häufig sogar eine Verschlechterung zu verzeichnen war (Tabelle 4-33) (58;102). Mit Ausnahme der beiden Einzel-Items „Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen“ und „Ohrgeräusche“ ergab sich dabei für alle Symptome ein signifikanter Vorteil für die Ruxolitinib-Behandlung (Tabelle 4-33).

Zusammenfassend belegen die Daten der RESPONSE-Studie damit eine ebenso deutliche wie umfassende Verbesserung der belastenden, mit der Erkrankung assoziierten Symptome unter der Behandlung mit Ruxolitinib. Auch die Auswertung des zusätzlich zu Validierungszwecken erhobenen MPN-SAF-Fragebogens, einer Vorläuferversion des hier verwendeten Patiententagebuches, dessen Ergebnisse ebenfalls im Studienbericht dargestellt sind, bestätigen die Überlegenheit von Ruxolitinib in Bezug auf die Linderung der Krankheitssymptomatik bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (58).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.6 Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde durch eine Operationalisierung erfasst:</p> <p>1. <u>Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn</u></p> <p>Deskriptive Darstellung der Skalenwerte des QLQ-C30-Fragebogens sowie deren Veränderung gegenüber Studienbeginn zu den Erhebungszeitpunkten.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde zu Studienbeginn und dann alle 4 Wochen bis zu Woche 32 ausgefüllt.</p>
Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Fatigue		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	101
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	36,88 \pm 25,8	38,39 \pm 26,6
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-6,13 \pm 19,5	-0,44 \pm 18,6
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-6,22 [-10,96; -1,48]	
p-Wert [†]	0,0104	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	89	81
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	37,70 \pm 26,0	36,76 \pm 26,3
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-12,17 \pm 23,4	0,82 \pm 18,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-12,60 [-18,17; -7,04]	
p-Wert [†]	< 0,0001	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Übelkeit/Erbrechen		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	100
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	4,98 \pm 12,3	5,00 \pm 10,7
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-2,41 \pm 11,5	-0,67 \pm 8,8
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-1,75 [-3,98; 0,49]	
p-Wert [†]	0,1245	

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	89	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	5,24 \pm 12,7	4,79 \pm 10,3
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-1,50 \pm 13,9	0,21 \pm 11,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-1,49 [-4,98; 2,01]	
p-Wert [†]	0,4024	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Schmerzen		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	95	100
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	23,51 \pm 25,4	24,50 \pm 25,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-9,82 \pm 21,7	-0,67 \pm 20,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]	-9,63 [-14,49; -4,76]	
p-Wert [*]	0,0001	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	86	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	25,39 \pm 25,8	24,38 \pm 25,8
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-11,05 \pm 25,1	0,21 \pm 23,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-10,74 [-17,00; -4,47]	
p-Wert [†]	0,0009	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Dyspnoe		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	101
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	21,31 \pm 27,7	20,79 \pm 27,8
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-6,87 \pm 21,5	-0,99 \pm 25,6
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-5,63 [-11,09; -0,18]	
p-Wert [†]	0,0431	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	89	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	22,47 \pm 28,3	19,58 \pm 26,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-5,99 \pm 27,3	2,50 \pm 21,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-7,22 [-13,73; -0,71]	
p-Wert [†]	0,0300	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Schlafstörungen		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	101
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	25,09 \pm 30,1	35,97 \pm 32,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-5,84 \pm 26,8	-5,28 \pm 24,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-5,09 [-11,36; 1,18]	
p-Wert [†]	0,1110	

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	89	81
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	26,97 \pm 30,5	37,04 \pm 32,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-11,99 \pm 32,7	-7,82 \pm 22,5
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-9,41 [-16,49; -2,33]	
p-Wert [†]	0,0095	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Appetitlosigkeit		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	96	101
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	11,81 \pm 23,2	15,84 \pm 24,3
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-8,68 \pm 23,8	1,32 \pm 24,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-12,69 [-17,76; -7,62]	
p-Wert [†]	< 0,0001	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	88	81
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	12,50 \pm 23,9	15,64 \pm 23,6
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-10,23 \pm 21,1	-0,82 \pm 20,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-11,40 [-15,74; -7,06]	
p-Wert [†]	< 0,0001	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Obstipation		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	100
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	13,40 \pm 24,4	12,67 \pm 22,1
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-1,37 \pm 23,5	-0,33 \pm 22,5
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-0,64 [-6,03; 4,76]	
p-Wert [†]	0,8158	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	88	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	14,39 \pm 25,2	13,33 \pm 22,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-2,65 \pm 24,4	1,67 \pm 23,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-3,74 [-9,88; 2,40]	
p-Wert [†]	0,2313	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Diarrhö		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	100
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	11,68 \pm 22,6	10,33 \pm 18,2
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-1,72 \pm 21,2	0,33 \pm 18,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-1,29 [-5,86; 3,29]	
p-Wert [†]	0,5795	

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	87	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	12,64 \pm 23,4	9,58 \pm 17,7
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	-3,83 \pm 21,2	2,92 \pm 19,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	-5,04 [-10,15; 0,07]	
p-Wert [†]	0,0533	
* Berechnung der LSM-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate		
† Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse (im Rahmen der Dossiererstellung nachberechnet)		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; SD, Standardabweichung		

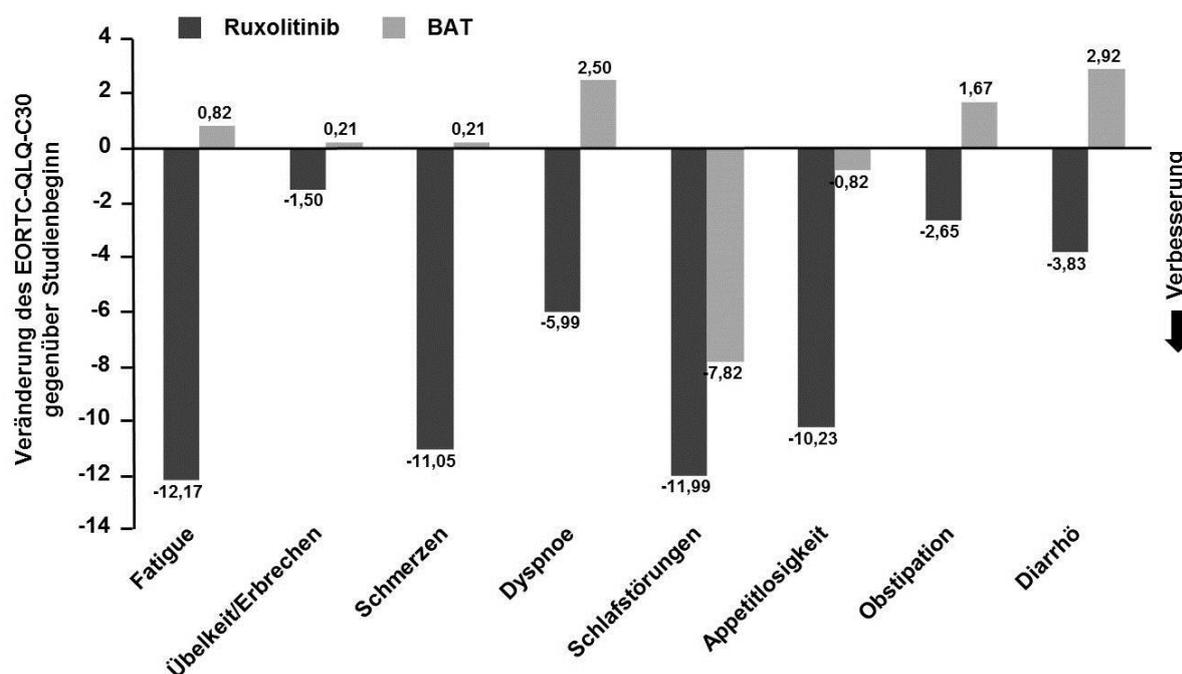


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen

Mittlere Veränderung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen in der Studie RESPONSE. BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30.

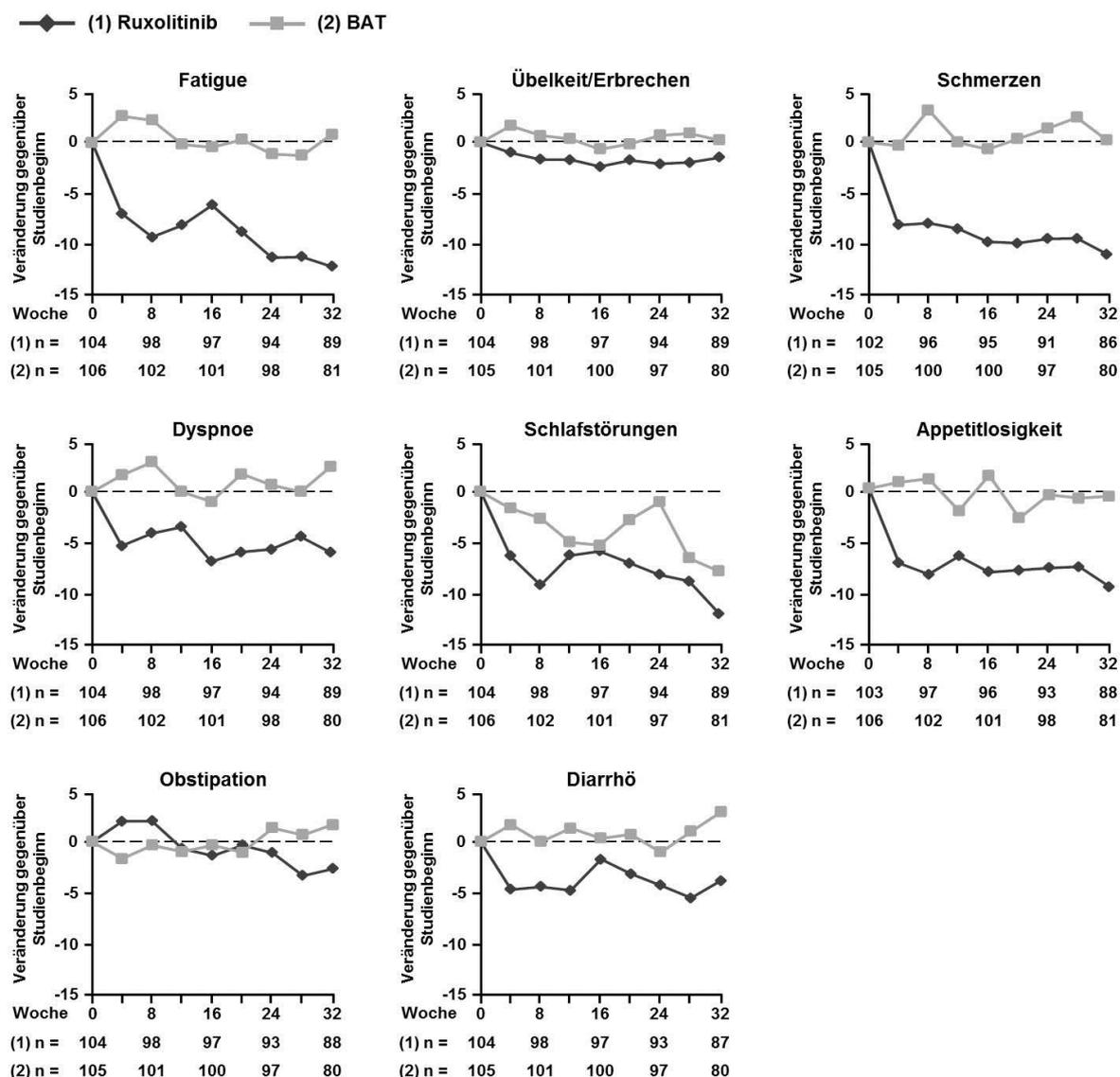


Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf

Mittlere Veränderung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf in der Studie RESPONSE. BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; n, Zahl der Patienten.

Als weiteres Instrument zur Erfassung der Krankheitssymptomatik diene in der RESPONSE-Studie der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (58). Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obsti-

pation und Diarrhö erfassen (77). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung sollen diese ergänzend zum MPN-SAF zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen werden. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen.

Im Verlauf der RESPONSE-Studie konnte unter der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf nahezu alle Symptome des QLQ-C30-Fragebogens eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn erreicht werden. In der Kontrollgruppe kam es dagegen – wenn überhaupt – nur zu einer minimalen Verbesserung der Scores, häufig wurde sogar eine Verschlechterung der Werte beobachtet (Tabelle 4-36) (58). Nach 32 Wochen konnte bei den Symptomen Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil für Ruxolitinib nachgewiesen werden (Tabelle 4-36 und Abbildung 4-9). Die Verbesserung der Anfangswerte zeigte sich dabei bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn (Abbildung 4-10) (58). Die Auswertung der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen bestätigt damit die Linderung der belastenden Krankheitssymptomatik unter der Therapie mit Ruxolitinib, die bereits durch die in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellten Ergebnisse zum MPN-SAF gezeigt wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ wurde durch eine Operationalisierung erfasst:</p> <p>1. <u>Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn</u></p> <p>Deskriptive Darstellung der Skalenwerte des QLQ-C30-Fragebogens sowie deren Veränderung gegenüber Studienbeginn zu den Erhebungszeitpunkten.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen.</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde zu Studienbeginn und dann alle 4 Wochen bis zu Woche 32 ausgefüllt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ORTC-QLQ-C30)“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	98	101
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	60,37 \pm 21,7	62,21 \pm 22,4
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	9,44 \pm 21,2	-2,89 \pm 18,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	11,55 [6,69 – 16,41]	
p-Wert [†]	< 0,0001	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	89	83
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	59,64 \pm 22,1	64,56 \pm 22,0
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	10,86 \pm 20,5	-4,82 \pm 16,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	13,77 [8,80 – 18,74]	
p-Wert [†]	< 0,0001	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Körperliche Funktion		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	98	102
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	80,82 \pm 18,3	81,83 \pm 19,0
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	6,58 \pm 12,4	-0,11 \pm 14,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	6,39 [3,01 – 9,76]	
p-Wert [†]	0,0002	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	90	84
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	80,00 \pm 18,7	83,17 \pm 18,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	6,44 \pm 15,4	-1,51 \pm 13,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	6,90 [3,02 – 10,79]	
p-Wert [†]	0,0006	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Rollenfunktion		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	96	101
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	79,17 \pm 26,9	76,24 \pm 30,0
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	5,38 \pm 25,0	1,98 \pm 24,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	4,74 [-1,09 – 10,57]	
p-Wert [†]	0,1103	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	88	81
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	78,41 \pm 27,6	78,19 \pm 29,5
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	5,30 \pm 26,6	-0,41 \pm 22,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	5,82 [-0,30 – 11,94]	
p-Wert [†]	0,0620	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Emotionale Funktion		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	100
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	76,83 \pm 21,2	75,75 \pm 23,5
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	6,27 \pm 17,1	0,75 \pm 14,5
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	5,82 [1,71 – 9,92]	
p-Wert [†]	0,0057	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	88	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	75,88 \pm 21,4	77,40 \pm 22,7
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	7,92 \pm 17,8	1,04 \pm 15,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	6,40 [1,76 – 11,05]	
p-Wert [†]	0,0072	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Kognitive Funktion		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	97	100
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	78,18 \pm 23,2	77,83 \pm 22,5
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	2,75 \pm 19,9	-0,17 \pm 18,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	3,07 [-1,45 – 7,60]	
p-Wert [†]	0,1819	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	88	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	76,70 \pm 23,4	77,92 \pm 23,1
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	4,17 \pm 21,0	-3,33 \pm 19,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	6,92 [1,67 – 12,18]	
p-Wert†	0,0102	
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Soziale Funktion		
Nach 16 Wochen		
N (gesamt)	96	99
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	82,47 \pm 25,3	81,48 \pm 25,1
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	7,12 \pm 22,1	0,00 \pm 23,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	7,68 [2,76 – 12,60]	
p-Wert†	0,0024	
Nach 32 Wochen		
N (gesamt)	87	80
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	81,42 \pm 26,1	81,25 \pm 24,9
Veränderung gegenüber Studienbeginn (\pm SD)	7,66 \pm 20,5	-0,42 \pm 20,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*	8,15 [2,91 – 13,39]	
p-Wert†	0,0025	
* Berechnung der LSM (Least Square Means)-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate		
† Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; SD, Standardabweichung		

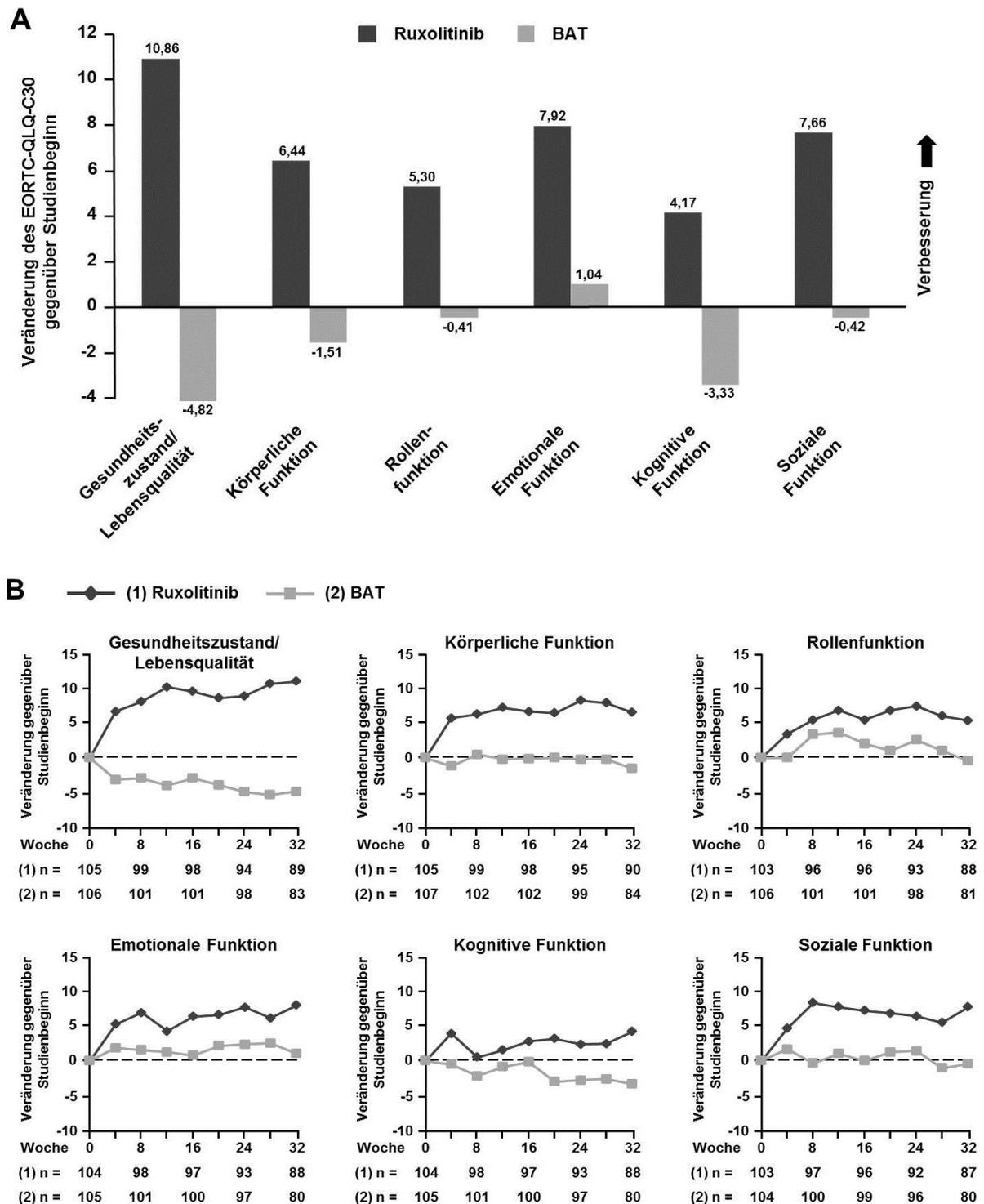


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(A) Mittlere Veränderung der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen in der Studie RESPONSE. (B) Mittlere Veränderung der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf in der Studie RESPONSE. BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; n, Zahl der Patienten.

Daten zur Lebensqualität wurden in der RESPONSE-Studie mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben (58). Dieser umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden (77). Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – aber mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind.

Auch bei den Subskalen zur Lebensqualität erfuhren Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib über alle Bereiche hinweg eine deutliche Verbesserung gegenüber Studienbeginn, wohingegen es unter der Vergleichstherapie meist sogar zu einer Verschlechterung der Anfangswerte kam (Tabelle 4-39) (58;102). Nach 32 Wochen konnte sowohl bei der Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei den Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“ eine signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber der Kontrollbehandlung nachgewiesen werden (Tabelle 4-39 und Abbildung 4-11A). Die Verbesserung der Anfangswerte zeigte sich dabei bereits beim ersten Erhebungszeitpunkt vier Wochen nach Beginn der Behandlung (Abbildung 4-11B). Die Ergebnisse der RESPONSE-Studie belegen damit eine ebenso schnelle wie deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ruxolitinib. Dagegen war die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dazu geeignet, das subjektive Befinden der betroffenen Patienten zu verbessern.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ wurde durch eine Operationalisierung erfasst:</p> <p>1. <u>Patient Global Impression of Change zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten</u> Deskriptive Darstellung des Patient Global Impression of Change (PGIC) zu den Erhebungszeitpunkten.</p> <p>Mit dem PGIC-Fragebogen wird der Behandlungserfolg aus Sicht des Patienten über eine 7-stufige Skala erfasst, auf der der Patient die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn bewertet („sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“). Der PGIC wurde zu Studienbeginn und dann alle 4 Wochen bis zu Woche 32 ausgefüllt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Patient Global Impression of Change zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGIC	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)
Patient Global Impression of Change zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten		
Nach 4 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	100 (90,9)	100 (89,3)
Sehr viel besser	18 (16,4)	2 (1,8)
Viel besser	33 (30,0)	10 (8,9)
Wenig besser	22 (20,0)	9 (8,0)
Keine Veränderung	21 (19,1)	67 (59,8)
Wenig schlechter	6 (5,5)	11 (9,8)
Viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	1 (0,9)
Nach 8 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	100 (90,9)	104 (92,9)
Sehr viel besser	21 (19,1)	0 (0,0)
Viel besser	40 (36,4)	10 (8,9)
Wenig besser	19 (17,3)	15 (13,4)
Keine Veränderung	16 (14,5)	65 (58,0)
Wenig schlechter	4 (3,6)	11 (9,8)
Viel schlechter	0 (0,0)	3 (2,7)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 12 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	98 (89,1)	104 (92,9)
Sehr viel besser	24 (21,8)	5 (4,5)
Viel besser	42 (38,2)	9 (8,0)
Wenig besser	13 (11,8)	19 (17,0)
Keine Veränderung	14 (12,7)	56 (50,0)
Wenig schlechter	5 (4,5)	13 (11,6)
Viel schlechter	0 (0,0)	2 (1,8)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 16 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	97 (88,2)	102 (91,1)
Sehr viel besser	26 (23,6)	2 (1,8)
Viel besser	34 (30,9)	10 (8,9)
Wenig besser	21 (19,1)	18 (16,1)
Keine Veränderung	12 (10,9)	56 (50,0)
Wenig schlechter	3 (2,7)	10 (8,9)
Viel schlechter	1 (0,9)	5 (4,5)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	1 (0,9)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGIC	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)
Nach 20 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	95 (86,4)	101 (90,2)
Sehr viel besser	26 (23,6)	2 (1,8)
Viel besser	40 (36,4)	11 (9,8)
Wenig besser	19 (17,3)	17 (15,2)
Keine Veränderung	9 (8,2)	56 (50,0)
Wenig schlechter	1 (0,9)	13 (11,6)
Viel schlechter	0 (0,0)	2 (1,8)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 24 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	96 (87,3)	102 (91,1)
Sehr viel besser	30 (27,3)	3 (2,7)
Viel besser	39 (35,5)	14 (12,5)
Wenig besser	16 (14,5)	10 (8,9)
Keine Veränderung	8 (7,3)	57 (50,9)
Wenig schlechter	3 (2,7)	15 (13,4)
Viel schlechter	0 (0,0)	2 (1,8)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	1 (0,9)
Nach 28 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	97 (88,2)	102 (91,1)
Sehr viel besser	29 (26,4)	1 (0,9)
Viel besser	47 (42,7)	11 (9,8)
Wenig besser	9 (8,2)	19 (17,0)
Keine Veränderung	8 (7,3)	51 (45,5)
Wenig schlechter	4 (3,6)	15 (13,4)
Viel schlechter	0 (0,0)	5 (4,5)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 32 Wochen (n, %)		
n (gesamt)	94 (85,5)	103 (92,0)
Sehr viel besser	35 (31,8)	4 (3,6)
Viel besser	39 (35,5)	10 (8,9)
Wenig besser	12 (10,9)	23 (20,5)
Keine Veränderung	7 (6,4)	47 (42,0)
Wenig schlechter	1 (0,9)	15 (13,4)
Viel schlechter	0 (0,0)	4 (3,6)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; PGIC, Patient Global Impression of Change		

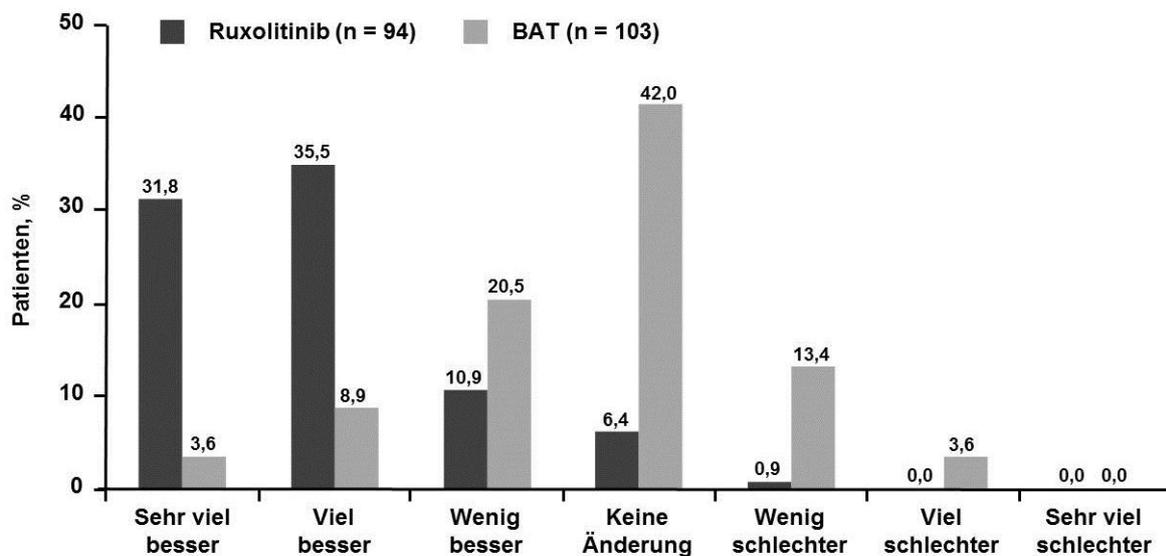


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit dem angegebenen Patient Global Impression of Change nach 32 Wochen in der Studie RESPONSE. BAT, Best Available Therapy; PGIC, Patient Global Impression of Change; n, Zahl der Patienten.

Mit dem PGIC (Patient Global Impression of Change)-Fragebogen wird der Behandlungserfolg aus Sicht des Patienten über eine 7-stufige Skala erfasst, auf der der Patient die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn bewertet („sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“). In der RESPONSE-Studie war die Auswertung des PGIC im Studienprotokoll geplant, jedoch nicht explizit als Endpunkt genannt. Da die Erfassung des klinischen Gesamtzustandes mit Hilfe des PGIC wichtige Informationen zum individuellen Therapieerfolg liefert, wurden die Ergebnisse im Folgenden ergänzend dargestellt.

Bereits nach vier Wochen hatten 66,4% der Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib eine Verbesserung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Studienbeginn erfahren, während dies nur bei 18,7% der Patienten im BAT-Arm der Fall war (Tabelle 4-42) (58;102). Zu den späteren Analysezeitpunkten stieg der Anteil der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe, die eine allgemeine Verbesserung ihres Gesamtzustandes berichteten, noch weiter an. So schätzten 78,2% der Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib aber nur 33,0% der Patienten unter BAT ihre Verfassung nach 32 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn als besser ein (Tabelle 4-42 und Abbildung 4-12) (58;102). Dabei beschrieben 67,3% der Patienten im Ruxolitinib-Arm ihren Zustand als „viel besser“ oder „sehr viel besser“, wohingegen dies nur auf 12,5% der Patienten in der Vergleichsgruppe zutraf. Umgekehrt war der Anteil der Patienten, bei denen nach 32 Wochen keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung

des klinischen Gesamtzustandes dokumentiert wurde, im Kontrollarm mit 58,9% im Vergleich zu 7,3% in der Ruxolitinib-Gruppe deutlich höher (58;102).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.9 Verträglichkeit – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
RESPONSE	<p>Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UEs) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Häufige unerwünschte Ereignisse* • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[†]: <ul style="list-style-type: none"> - Anämie (SMQ) - Thrombozytopenie (SMQ) - Blutungen (SMQ) - Infektionen (SOC) • Transformation der Erkrankung[‡] <ul style="list-style-type: none"> - Myelofibrose (PT) - Akute Leukämie (PT) <p>Die Patienten wurden kontinuierlich bis 35 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.1) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Dabei wurde jeweils die Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im interessierenden Zeitraum dokumentiert.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p> <p>* Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, operationalisiert über MedDRA PT</p> <p>[†] Ereignisse, die speziell für die Gruppe der JAK-Inhibitoren relevant sind oder die seitens der EMA als besondere Risiken identifiziert wurden (48;115)</p> <p>[‡] Die im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhobenen Daten zum Anteil der Patienten mit einem Übergang in eine Myelofibrose bzw. akute Leukämie sind ergänzend dargestellt, da bislang noch keine Auswertung für den Endpunkt „Transformationsfreies Überleben“ vorliegt.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA, European Medicines Agency; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SMQ, Standardized MedDRA Query; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Häufige unerwünschte Ereignisse						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
RESPONSE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116). Siehe auch Tabelle 4-90 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 111)
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis (n, %)	105 (95,5)	104 (93,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,02 [0,96 – 1,09]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,39 [0,37 – 5,78]	
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,76 [-5,11 – 8,63]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)		
Patienten mit Ereignis (n, %)	36 (32,7)	32 (28,8)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,14 [0,77 – 1,69]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,21 [0,68 – 2,15]	
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	3,90 [-9,17 – 16,96]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (13,6)	10 (9,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,52 [0,72 – 3,23]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	1,61 [0,64 – 4,23]	
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,63 [-4,61 – 13,87]	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Patienten mit Ereignis (n, %)	7 (6,4)	1 (0,9) [†]
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	6,94 [0,88 – 54,60]	
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	7,45 [0,92 – 336,30]	
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	5,46 [-0,33 – 11,26]	
* nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm		
[†] 6 weitere Patienten hatten ihre BAT-Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gewechselt		
Abkürzungen: ARR, Absolute Risikoreduktion; BAT, Best Available Therapy; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio		

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: häufige unerwünschte Ereignisse (Inzidenz $\geq 10\%$)

Verträglichkeit*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 111)
Häufige unerwünschte Ereignisse, alle Grade (n, %)†		
Anämie	20 (18,2)	3 (2,7)
Kopfschmerzen	18 (16,4)	21 (18,9)
Diarrhö	16 (14,5)	8 (7,2)
Fatigue	16 (14,5)	17 (15,3)
Pruritus	15 (13,6)	25 (22,5)
Schwindel	13 (11,8)	11 (9,9)
Muskelspasmen	13 (11,8)	5 (4,5)
Dyspnoe	11 (10,0)	2 (1,8)
Bauchschmerzen	10 (9,1)	13 (11,7)
Thrombozytopenie	9 (8,2)	12 (10,8)
Asthenie	8 (7,3)	12 (10,8)
Häufige unerwünschte Ereignisse, Grad 3/4 (n, %)		
Anämie	1 (0,9)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (0,9)	1 (0,9)
Diarrhö	0 (0,0)	1 (0,9)
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Pruritus	1 (0,9)	4 (3,6)
Schwindel	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	1 (0,9)	0 (0,0)
Dyspnoe	3 (2,7)	0 (0,0)
Bauchschmerzen	1 (0,9)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	4 (3,6)	2 (1,8)
Asthenie	2 (1,8)	0 (0,0)
* nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm		
† Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, operationalisiert über MedDRA PT		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term		

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Verträglichkeit*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 111)
Anämie (SMQ)[†]		
Alle Grade (n, %)	21 (19,1)	4 (3,6)
Grad 3/4 (n, %)	1 (0,9)	0 (0,0)
SUE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie (SMQ)[‡]		
Alle Grade (n, %)	9 (8,2)	13 (11,7)
Grad 3/4 (n, %)	4 (3,6)	2 (1,8)
SUE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutungen (SMQ)		
Alle Grade (n, %)	22 (20,0)	17 (15,3)
Grad 3/4 (n, %)	1 (0,9)	0 (0,0)
SUE (n, %)	1 (0,9)	1 (0,9)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen (SOC)		
Alle Grade (n, %)	46 (41,8)	41 (36,9)
Grad 3/4 (n, %)	4 (3,6)	3 (2,7)
SUE (n, %)	4 (3,6)	4 (3,6)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
* nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm		
† der SMQ-Begriff ist „hämatopoetische Erythropenie“		
‡ der SMQ-Begriff ist „hämatopoetische Thrombozytopenie“		
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ, Standardized MedDRA Query; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse

Verträglichkeit*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 111)
Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads (n, %)		
Alle Grade	110 (100)	106 (95,5)
Grad 3/4	49 (44,5)	32 (28,8)
SUE	26 (23,6)	10 (9,0)
Abbruch wegen UE	9 (8,2)	2 (1,8) [†]

Verträglichkeit*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 111)
Häufige unerwünschte Ereignisse, alle Grade (n, %)[‡]		
Anämie	27 (24,5)	4 (3,6)
Kopfschmerzen	23 (20,9)	21 (18,9)
Diarrhö	21 (19,1)	9 (8,1)
Fatigue	19 (17,3)	17 (15,3)
Pruritus	19 (17,3)	25 (22,5)
Schwindel	15 (13,6)	11 (9,9)
Dyspnoe	15 (13,6)	2 (1,8)
Muskelspasmen	15 (13,6)	5 (4,5)
Arthralgie	13 (11,8)	8 (7,2)
Husten	13 (11,8)	6 (5,4)
Nasopharyngitis	13 (11,8)	9 (8,1)
Thrombozytopenie	13 (11,8)	12 (10,8)
Gewichtszunahme	13 (11,8)	1 (0,9)
Bauchschmerzen	12 (10,9)	13 (11,7)
Obstipation	12 (10,9)	3 (2,7)
Herpes zoster	11 (10,0)	0 (0,0)
Hypertonie	11 (10,0)	3 (2,7)
Asthenie	10 (9,1)	12 (10,8)
Häufige unerwünschte Ereignisse, Grad 3/4 (n, %)		
Anämie	2 (1,8)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (1,8)	1 (0,9)
Diarrhö	0 (0,0)	1 (0,9)
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Pruritus	1 (0,9)	4 (3,6)
Schwindel	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	3 (2,7)	0 (0,0)
Muskelspasmen	1 (0,9)	0 (0,0)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (0,9)
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	4 (3,6)	2 (1,8)
Gewichtszunahme	0 (0,0)	0 (0,0)
Bauchschmerzen	2 (1,8)	0 (0,0)
Obstipation	1 (0,9)	0 (0,0)
Herpes zoster	2 (1,8)	0 (0,0)
Hypertonie	2 (1,8)	1 (0,9)
Asthenie	2 (1,8)	0 (0,0)

Verträglichkeit*	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 111)
Anämie (SMQ)**		
Alle Grade (n, %)	28 (25,5)	5 (4,5)
Grad 3/4 (n, %)	2 (1,8)	0 (0,0)
SUE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie (SMQ)§		
Alle Grade (n, %)	15 (13,6)	13 (11,7)
Grad 3/4 (n, %)	4 (3,6)	2 (1,8)
SUE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutungen (SMQ)		
Alle Grade (n, %)	29 (26,4)	17 (15,3)
Grad 3/4 (n, %)	3 (2,7)	0 (0,0)
SUE (n, %)	3 (2,7)	1 (0,9)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen (SOC)		
Alle Grade (n, %)	64 (58,2)	42 (37,8)
Grad 3/4 (n, %)	8 (7,3)	3 (2,7)
SUE (n, %)	7 (6,4)	4 (3,6)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>* nach einer medianen Expositionszeit von 81,0 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm; unerwünschte Ereignisse, die nach dem Cross-over eines Patienten vom BAT-Arm in den Ruxolitinib-Arm auftraten, wurden gesondert erfasst und im Studienbericht dokumentiert</p> <p>† 6 weitere Patienten hatten ihre BAT-Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gewechselt</p> <p>‡ Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, operationalisiert über MedDRA PT</p> <p>** der SMQ-Begriff ist „hämatopoetische Erythropenie“</p> <p>§ der SMQ-Begriff ist „hämatopoetische Thrombozytopenie“</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SMQ, Standardized MedDRA Query; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Transformation der Erkrankung

Verträglichkeit	RESPONSE	
	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 111)
Nach 32 Wochen (n,%)[*]		
Myelofibrose (PT)	2 (1,8)	1 (0,9)
Akute Leukämie (PT)	1 (0,9)	0 (0,0)
Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse (n, %)[†]		
Myelofibrose (PT)	3 (2,7)	1 (0,9)
Akute Leukämie (PT)	1 (0,9)	0 (0,0)
[*] nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm [†] nach einer medianen Expositionszeit von 81,0 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; PT, Preferred Term		

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie RESPONSE erfolgte mit Hilfe der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten) (58;102). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 35 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Da die mediane Expositionszeit beim Datenschnitt für die Primäranalyse im Ruxolitinib-Arm aufgrund der großen Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im BAT-Arm lag (81 Wochen vs. 34 Wochen), erfolgte die Bewertung des Sicherheitsprofils von Ruxolitinib hauptsächlich auf Basis der Analyse unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Visite, bei der die mediane Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen mit jeweils circa 34 Wochen noch vergleichbar war (58;102).

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Wie die Daten der Primäranalyse der RESPONSE-Studie zeigen, wurde bei fast allen Patienten in den beiden Studienarmen über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 4-45) (58). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war dabei unter der Therapie mit Ruxolitinib bzw. BAT vergleichbar. Auch die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4) war mit jeweils circa 30% zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren im Ruxolitinib-Arm ebenfalls nur geringfügig häufiger als im

Vergleichsarm (13,6% vs. 9,0%). Der Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, war mit 6,4% in der Ruxolitinib-Gruppe im Vergleich zu 0,9% in der BAT-Gruppe zwar etwas höher, allerdings hatten in der Kontrollgruppe sechs weitere Patienten (5,4%) ihre BAT-Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gewechselt. Obwohl auch diese die Therapie mit der ursprünglichen Studienmedikation aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen hatten, wurden sie nicht als Patienten mit Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse erfasst, da sie die Therapie im Kontrollarm der Studie mit einer anderen BAT-Behandlung fortsetzen konnten (58). Darüber hinaus ist zu beachten, dass es Patienten der BAT-Gruppe, die keine medikamentöse Therapie erhielten, nicht möglich war, die „Behandlung“ mit der Studienmedikation zu beenden.

Häufige unerwünschte Ereignisse (Inzidenz \geq 10%)

Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse in der Studie RESPONSE war von milder bis moderater Natur (Tabelle 4-46) (58). Ereignisse von höherem Schweregrad (Grad 3 oder 4) wurden kaum beobachtet. Während es unter der Therapie mit Ruxolitinib häufiger zu Anämie, Diarrhö, Schwindel, Muskelspasmen und Dyspnoe kam, traten Kopfschmerzen, Fatigue, Pruritus, Bauchschmerzen, Thrombozytopenie und Asthenie vermehrt im Komparator-Arm der Studie auf (58;102).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Aufgrund der Rolle der JAK2-Kinasen bei der Hämatopoese sind Anämien und Thrombozytopenien zu erwartende Nebenwirkungen der Therapie mit einem JAK-Inhibitor (117;118). Lediglich Anämien traten unter der Behandlung mit Ruxolitinib im Vergleich zur Kontrolltherapie jedoch gehäuft auf (19,1% vs. 3,6%) (Tabelle 4-47) (58). Der Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie war dagegen mit 8,2% in der Ruxolitinib-Gruppe sogar etwas niedriger als in der Kontrollgruppe (11,7%). Darüber hinaus wurde keines der Ereignisse als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Therapie. Dementsprechend war auch die Inzidenz von Blutungen im Ruxolitinib-Arm nicht auffallend erhöht (Tabelle 4-47) (58). So wurde zwar bei 20,0% der Patienten im Ruxolitinib-Arm mindestens ein Blutungsereignis beobachtet, dies war jedoch auch bei 15,3% der Patienten im BAT-Arm der Fall. Ein schwerwiegendes Ereignis wurde dabei in beiden Behandlungsgruppen nur bei je einem Patienten dokumentiert. Auch Infektionen, die ebenfalls aufgrund des Wirkmechanismus von Ruxolitinib als JAK-Inhibitor und einem damit einhergehenden immunsuppressiven Effekt zu erwarten wären (48), traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf, wobei schwerwiegende Ereignisse in beiden Studienarmen selten waren (Tabelle 4-47) (58).

Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit

Um auch Langzeitdaten zur Sicherheit von Ruxolitinib zu berücksichtigen, wurden außerdem die bei der Auswertung des letzten Datenschnitts erhobenen Sicherheitsdaten ergänzend dargestellt (Tabelle 4-48) (58). Ein Vergleich auf Basis der naiven Proportionen ist in diesem Fall wegen der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen allerdings nicht mehr sinnvoll. Insgesamt erhöhte sich die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter der Therapie mit Ruxolitinib mit längerer Exposition, es ergaben sich jedoch keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme. Bezogen auf die Therapiedauer trat die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse in der Ruxolitinib-Gruppe sogar seltener auf als in der Vergleichsgruppe (58;102).

Transformation der Erkrankung

Aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse lassen sich bislang noch keine Aussagen zu einem eventuellen Unterschied hinsichtlich des Transformationsrisikos in den beiden Behandlungsarmen treffen. Bis zum Zeitpunkt der 32-Wochen-Visite war bei zwei Patienten (1,8%) im Ruxolitinib-Arm sowie bei einem Patienten (0,9%) im Kontrollarm eine Myelofibrose diagnostiziert worden. Ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie wurde bei einem Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe berichtet (Tabelle 4-49) (58). Beim Datenschnitt für die Primäranalyse war außerdem bei einem weiteren Patienten im Ruxolitinib-Arm eine Myelofibrose aufgetreten (Tabelle 4-49) (58;102).

Zusammenfassung

Insgesamt bestätigt die RESPONSE-Studie die gute Verträglichkeit von Ruxolitinib, die bereits aus der jahrelangen Anwendung bei Patienten mit Myelofibrose sowie aus der initialen Phase-II-Studie bekannt ist (119-126). Das Sicherheitsprofil von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera ähnelt dabei dem bei Myelofibrose-Patienten, allerdings traten Anämien und Thrombozytopenien deutlich seltener auf und wurden in keinem Fall als schwerwiegend eingestuft. Auch nach einem medianen Follow-up von circa 1,5 Jahren und einer Expositionsdauer von mehr als 170 Patientenjahren ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme. Dementsprechend wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse noch 84,5% der Patienten im Ruxolitinib-Arm weiterhin mit dem Medikament behandelt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.2 Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus – RCT

Im Komparator-Arm der RESPONSE-Studie erhielten die Patienten die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie (BAT). Aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten bestand diese bei 75% der Patienten in einem erneuten Therapieversuch mit Hydroxycarbamid oder – abgesehen von der bedarfsorientierten Durchführung von Phlebotomien sowie der Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin – keiner gesonderten medikamentösen Therapie, bei 25% der Patienten wählte der Arzt Arzneimittel ohne spezifische Zulassung für die Behandlung der Polycythaemia vera. Wie bereits ausführlich in den Abschnitten 3.1.1 (Modul 3) sowie 4.3.1.2.1 diskutiert, muss die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet festgelegt hat, aus Sicht von Novartis auch den zulassungsüberschreitenden Einsatz verfügbarer Therapieoptionen einschließen, da diese in der klinischen Praxis bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid entsprechend den Therapieempfehlungen von Leitlinien regelhaft zum Einsatz kommen und aufgrund des Fehlens zugelassener Behandlungsalternativen gemäß § 2 Abs. 1a SGB V in der vorliegenden Therapiesituation¹⁸ ebenfalls zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind (15;24;27;37;104;105). Die im Kontrollarm der Studie eingesetzte beste verfügbare Therapie stellt somit eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet dar, weshalb der Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib auf Grundlage der Gesamtpopulation dieser Studie geführt wird.

Um dem G-BA zusätzlich die Nutzenbewertung von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der jeweils geltenden Zulassungsindikation zu ermöglichen, wurden gemäß dem Vorschlag des G-BA im Folgenden für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus durchgeführt und eine Auswertung für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten zur Verfügung gestellt. Dabei wurden in der Kontrollgruppe ausschließlich Patienten berücksichtigt, die mit einer Arzneimitteltherapie innerhalb der bestehenden Zulassungsindikation behandelt wurden (d.h. Patienten, die im Rahmen der BAT entweder Hydroxycarbamid oder keine medikamentöse Therapie erhielten). Ergänzend wurden alle Ergebnisse auch getrennt für Patienten dargestellt, bei denen sich der behandelnde Arzt bei der Wahl der besten verfügbaren Therapie für den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Interferon- α /PEG-Interferon- α , Anagrelid, Pipobroman oder Lenalidomid entschieden hatte.

¹⁸ 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

Dabei ist zu beachten, dass die Mehrzahl der Patienten im Vergleichsarm der RESPONSE-Studie (circa 75%) eine zulassungskonforme Arzneimitteltherapie erhielt und somit auch bei einer restriktiven Auslegung der patientenindividuellen Therapie hinsichtlich des Zulassungsstatus der eingesetzten Therapieoptionen der vom IQWiG definierte Schwellenwert von 80% der Patienten, die das Einschlusskriterium bezüglich Vergleichsintervention für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung erfüllen sollen (3), nur knapp verfehlt wird. Wie die in den folgenden Tabellen dargestellten Sensitivitätsanalysen zeigen, unterscheiden sich die Ergebnisse der Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten zudem nicht relevant von denen der Gesamtpopulation (Tabelle 4-50 bis Tabelle 4-63). So sind sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer bei allen untersuchten Endpunkten für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Auch beim Vergleich der Behandlungseffekte gegenüber Patienten der Kontrollgruppe, die entweder zulassungskonform oder ausschließlich zulassungsüberschreitend behandelt wurden, ist zu erkennen, dass die Effektschätzer bei nahezu allen Endpunkten in die gleiche Richtung zeigen und ähnlich stark ausgeprägt sind. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das Merkmal der Zulassung beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Behandlungssituation innerhalb des in Deutschland geltenden Zulassungsstatus anwendbar sind. Selbst wenn man eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Therapiesituation dahingehend interpretiert, dass ausschließlich Medikamente mit spezifischer Zulassung für die Behandlung der Polycythaemia vera als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie zu sehen sind, können somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib herangezogen werden. Tatsächlich konnte auch für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten bei der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib nachgewiesen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Teilpopulationen der zulassungskonform bzw. zulassungsüberschreitend behandelten Patienten

Charakteristikum	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungskonform) N = 83*	BAT (zulassungsüberschreitend) N = 28*
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (± SD)	61,1 ± 10,48	59,1 ± 10,25	58,0 ± 9,61	62,3 ± 11,66
Median	62,0	60,0	58,0	62,5
Spannweite	34,0 – 90,0	33,0 – 84,0	38,0 – 79,0	33,0 – 84,0
Alter nach Kategorie (n, %)				
< 60 Jahre	49 (44,5)	54 (48,2)	45 (54,2)	9 (32,1)
≥ 60 Jahre	61 (55,5)	58 (51,8)	38 (45,8)	19 (67,9)
Geschlecht (n, %)				
männlich	66 (60,0)	80 (71,4)	56 (67,5)	23 (82,1)
weiblich	44 (40,0)	32 (28,6)	27 (32,5)	5 (17,9)
Hautfarbe (n, %)				
Weißer	98 (89,1)	96 (85,7)	68 (81,9)	27 (96,4)
Sonstige	12 (10,9)	16 (14,3)	15 (18,1)	1 (3,6)
ECOG-Performance-Status (n, %)				
0	76 (69,1)	77 (68,8)	60 (72,3)	17 (60,7)
1	31 (28,2)	34 (30,4)	23 (27,7)	10 (35,7)
2	3 (2,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,6)
3 oder 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit seit der PV-Diagnose (Monate)				
Mittelwert (± SD)	106,79 ± 74,84	114,88 ± 68,52	113,9 ± 69,63	121,6 ± 64,24
Median	98,45	111,65	108,8	121,1
Spannweite	6,4 – 427,0	6,5 – 271,0	6,5 – 268,7	19,6 – 271,0
Hydroxycarbamid-Status (n, %)				
Resistenz	51 (46,4)	51 (45,5)	42 (50,6)	8 (28,6)
Intoleranz	59 (53,6)	61 (54,5)	41 (49,4)	20 (71,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83*	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28*
Dauer der Hydroxycarbamid-Therapie (Wochen)				
Mittelwert (\pm SD)	262,8 \pm 268,3	244,8 \pm 253,9	249,6 \pm 240,86	230,8 \pm 293,63
Median	162,9	145,6	160,9	54,9
Spannweite	0,1 – 1088,0	0,1 – 1088,6	1,1 – 1088,6	0,1 – 1060,3
JAK2-Mutation (n, %)				
ja	104 (94,5)	107 (95,5)	79 (95,2)	28 (100)
nein	3 (2,7)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
fehlt	3 (2,7)	4 (3,6)	3 (3,6)	0 (0,0)
Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse (n, %)				
ja	39 (35,5)	33 (29,5)	21 (25,3)	11 (39,3)
nein	71 (64,5)	79 (70,5)	62 (74,7)	17 (60,7)
Hämatokrit (%)				
Mittelwert (\pm SD)	43,6 \pm 2,2	43,9 \pm 2,2	44,1 \pm 2,22	43,4 \pm 1,81
Median	43,3	44,0	44,0	43,5
Spannweite	39,2 – 50,5	37,6 – 50,5	37,6 – 50,5	39,6 – 47,0
Hämatokrit nach Kategorie (n, %)				
< 40%	3 (2,7)	4 (3,6)	2 (2,4)	1 (3,6)
40-45%	79 (71,8)	83 (74,1)	59 (71,1)	24 (85,7)
> 45% [†]	28 (25,5)	25 (22,3)	22 (26,5)	3 (10,7)
Leukozyten (10⁹/l)				
Mittelwert (\pm SD)	17,6 \pm 9,6	19,0 \pm 12,2	18,3 \pm 12,62	20,9 \pm 10,90
Median	16,5	16,3	15,0	18,9
Spannweite	3,0 – 67,0	2,9 – 82,8	2,9 – 82,8	5,4 – 52,6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83*	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28*
Leukozyten nach Kategorie (n, %)				
≤ 10 x 10 ⁹ /l	23 (20,9)	24 (21,4)	20 (24,1)	4 (14,3)
> 10 x 10 ⁹ /l und ≤ 15 x 10 ⁹ /l	23 (20,9)	26 (23,2)	22 (26,5)	4 (14,3)
> 15 x 10 ⁹ /l	64 (58,2)	62 (55,4)	41 (49,4)	20 (71,4)
Thrombozyten (10⁹/l)				
Mittelwert (± SD)	484,5 ± 323,3	499,4 ± 318,6	474,1 ± 313,24	580,9 ± 330,31
Median	397,0	443,5	400,0	520,5
Spannweite	100,0 – 1852,0	78,0 – 1604,0	78,0 – 1604,0	85,0 – 1342,0
Thrombozyten nach Kategorie (n, %)				
≤ 400 x 10 ⁹ /l	56 (50,9)	52 (46,4)	42 (50,6)	9 (32,1)
> 400 x 10 ⁹ /l und ≤ 600 x 10 ⁹ /l	21 (19,1)	24 (21,4)	18 (21,7)	6 (21,4)
> 600 x 10 ⁹ /l	33 (30,0)	36 (32,1)	23 (27,7)	13 (46,4)
Anzahl der Phlebotomien innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening (n, %)				
1	58 (52,7)	67 (59,8)	47 (56,6)	19 (67,9)
2	30 (27,3)	22 (19,6)	19 (22,9)	3 (10,7)
≥ 3	18 (16,4)	18 (16,1)	13 (15,7)	5 (17,9)
fehlt [†]	4 (3,6)	5 (4,5)	4 (4,8)	1 (3,6)
Anzahl der Phlebotomien innerhalb von 24 Wochen vor dem Screening (n, %)				
1	14 (12,7)	20 (17,9)	16 (19,3)	4 (14,3)
2	62 (56,4)	43 (38,4)	34 (41,0)	8 (28,6)
≥ 3	34 (30,9)	47 (42,0)	31 (37,3)	16 (57,1)
fehlt [†]	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83*	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28*
Milzvolumen (cm³)				
Mittelwert (± SD)	1448 ± 879	1642 ± 1064	1612,5 ± 1046,17	1693,7 ± 1135,78
Median	1195	1322	1304,6	1330,2
Spannweite	396 – 4631	254 – 5147	253,6 – 5147,3	479,3 – 4773,5
Milzgröße (cm unter dem Rippenbogen)				
Mittelwert (± SD)	7,8 ± 5,1	8,2 ± 5,6	8,2 ± 5,52	8,2 ± 6,04
Median	7,0	7,0	7,0	6,0
Spannweite	0,0 – 24,0	0,0 – 25,0	0,0 – 25,0	0,0 – 21,0
Milzgröße nach Kategorie (n, %)				
< 10 cm	71 (64,5)	67 (59,8)	52 (62,7)	15 (53,6)
≥ 10 cm	37 (33,6)	38 (33,9)	25 (30,1)	12 (42,9)
fehlt	2 (1,8)	7 (6,3)	6 (7,2)	1 (3,6)
<p>* Ein Patient der BAT-Gruppe wurde in keiner der beiden Teilpopulationen berücksichtigt, da er die Einwilligungserklärung bereits 5 Tage nach der Randomisierung zurückgezogen hatte und für ihn noch keine BAT-Behandlung festgelegt worden war</p> <p>† Der Baseline-Wert entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der Randomisierung. Entsprechend den Einschlusskriterien mussten jedoch alle Patienten innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung einen Hämatokrit von 40-45% aufweisen.</p> <p>‡ d.h. keine Phlebotomie im betreffenden Zeitfenster</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; JAK, Januskinase; PV, Polycythaemia vera; SD, Standardabweichung</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse – Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen				
Ansprechen (n, %)	23 (20,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		23,42 [3,22 – 170,42]	17,95 [2,37 – 135,97]	12,28 [0,77 – 196,20]*
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		28,64 [4,50 – 1206]	22,09 [3,30 – 892,29]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		20,02 [12,22 – 27,82]	19,69 [11,77 – 27,60]	21,27 [13,26 – 29,28]
p-Wert [†]		< 0,0001	< 0,0001	0,0040
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen				
Ansprechen (n, %)	21 (19,1)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		21,38 [2,93 – 156,23]	16,46 [2,18 – 124,55]	11,23 [0,70 – 179,99]*
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		26,11 [3,98 – 1080]	20,23 [2,95 – 807,93]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		18,19 [10,64 – 25,73]	17,95 [10,26 – 25,65]	18,95 [11,33 – 26,57]
p-Wert [†]		< 0,0001	< 0,0001	0,0131
Dauer des Ansprechens[‡]				
N (gesamt)	23	1	1	0
Zahl der Ereignisse (n, %)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Zahl der Zensurierungen (n, %)	22 (95,7)	1 (100)	1 (100)	NA
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	NA	NA	NA
Kaplan-Meier-Schätzer				
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 48 Wochen	0,94 [0,65 – 0,99]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 64 Wochen	0,94 [0,65 – 0,99]	NA	NA	NA
Nach 80 Wochen	0,94 [0,65 – 0,99]	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs-konform) N = 83	BAT (zulassungs-überschreitend) N = 28
* Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde in diesem Fall aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet. † Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test ‡ Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio				

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse – Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs-konform) N = 83	BAT (zulassungs-überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit				
Ansprechen (n, %)	66 (60,0)	22 (19,6)	16 (19,3)	6 (21,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,7 [1,87 – 3,9]	3,11 [1,95 – 4,96]	2,66 [1,33 – 5,34]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		5,57 [2,97 – 10,35]	6,27 [3,22 – 12,19]	5,10 [1,84 – 16,97]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		39,51 [27,56 – 51,46]	40,66 [28,16 – 53,16]	37,66 [20,59 – 54,74]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0005
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen				
Ansprechen (n, %)	60 (54,5)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		30,55 [7,65 – 121,91]	22,63 [5,69 – 89,98]	31,61 [2,01 – 496,05]†
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		65,98 [15,84 – 557,9]	48,61 [11,59 – 413,22]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		52,76 [43,13 – 62,38]	52,15 [42,27 – 62,03]	54,45 [44,74 – 64,15]
p-Wert‡		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs-konform) N = 83	BAT (zulassungs-überschreitend) N = 28
Dauer des Ansprechens**				
N (gesamt)	66	22	16	6
Zahl der Ereignisse (n, %)	7 (10,6)	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (33,3)
Zahl der Zensierungen (n, %)	59 (89,4)	20 (90,9)	16 (100)	4 (66,7)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	NA	NA	40,1 [40,0 – 40,1]
Kaplan-Meier-Schätzer				
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 48 Wochen	0,97 [0,88 – 0,99]	0,50 [0,06 – 0,84]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 64 Wochen	0,89 [0,78 – 0,95]	0,50 [0,06 – 0,84]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 80 Wochen	0,87 [0,75 – 0,94]	NA	NA	NA
<p>* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>† Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde in diesem Fall aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet.</p> <p>‡ Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>** Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse – Reduktion der Milzgröße

Reduktion der Milzgröße	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen				
Ansprechen (n, %)	42 (38,2)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		42,76 [5,99 – 305,31]	32,69 [4,39 – 243,58]	22,21 [1,41 – 350,17]*
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		63,13 [10,92 – 2785,8]	48,54 [7,91 – 2033,7]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		37,29 [28,04 – 46,53]	36,80 [27,50 – 46,11]	39,51 [29,97 – 49,05]
p-Wert [†]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn				
Milzvolumen zu Studienbeginn (cm³)				
N (gesamt)	96	87	63	24
Mittelwert (\pm SD)	1443,9 \pm 899,6	1684,8 \pm 1094,1	1670,6 \pm 1076,7	1722,0 \pm 1161,5
Median	1146,8	1321,6	1306,8	1330,2
Milzvolumen nach 32 Wochen (cm³)				
N (gesamt)	96	87	63	24
Mittelwert (\pm SD)	1038,5 \pm 677,9	1733,4 \pm 1131,6	1776,6 \pm 1220,1	1620,1 \pm 869,9
Median	801,2	1336,1	1327,4	1469,6
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	96	87	63	24
Mittelwert (\pm SD)	-26,19 \pm 29,40	4,50 \pm 20,09	5,3 \pm 18,68	2,3 \pm 23,69
Median	-32,24	2,72	2,9	-3,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [‡]		-31,35 [-38,80; -23,90]	-31,78 [-40,08; -23,47]	-30,00 [-42,74; -17,26]
p-Wert ^{**}		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Reduktion der Milzgröße	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen				
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		39,71 [5,55 – 284,01]	30,37 [4,07 – 226,58]	20,64 [1,31 – 325,85]*
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		56,93 [9,67 – 2475]	43,80 [7,02 – 1811,3]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		34,58 [25,50 – 43,67]	34,11 [24,93 – 43,29]	36,57 [27,16 – 45,99]
p-Wert†		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Dauer des Ansprechens§				
N (gesamt)	42	1	1	0
Zahl der Ereignisse (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Zahl der Zensurierungen (n, %)	42 (100)	1 (100)	1 (100)	NA
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	NA	NA	NA
Kaplan-Meier-Schätzer				
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 48 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 64 Wochen	1,0 [NA – NA]	NA	NA	NA
Nach 80 Wochen	1,0 [NA – NA]	NA	NA	NA
<p>* Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohligkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde in diesem Fall aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet.</p> <p>† Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>‡ Berechnung der LSM (Least Square Means)-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Milzvolumen zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>** Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse</p> <p>§ Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SD, Standardabweichung</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse – Vollständige hämatologische Remission

Vollständige hämatologische Remission	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen (adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn)				
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)	7 (8,4)	3 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,69 [1,38 – 5,23]	3,16 [1,44 – 6,90]	1,79 [0,57 – 5,64]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,35 [1,43 – 8,35]	4,20 [1,53 – 12,05]	1,96 [0,52 – 11,34]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		15,06 [5,74 – 24,38]	17,03 [7,34 – 26,72]	8,77 [-4,68 – 22,22]
p-Wert*		0,0028	0,0017	0,3999
Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen				
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)	7 (8,4)	3 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,63 [1,34 – 5,17]	2,87 [1,31 – 6,29]	1,99 [0,68 – 5,87]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,19 [1,37 – 7,79]	3,50 [1,35 – 9,95]	2,33 [0,62 – 13,09]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		14,64 [5,16 – 24,12]	15,50 [5,62 – 25,38]	11,26 [-2,78 – 25,30]
p-Wert†		0,0034	0,0062	0,2812
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen (adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn)				
Ansprechen (n, %)	23 (20,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		22,4 [3,29 – 152,57]	17,25 [2,62 – 113,69]	k.A.
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		27,16 [4,75 – 1299]	20,86 [3,78 – 1056,7]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		20,24 [12,62 – 27,86]	20,86 [12,79 – 28,92]	16,97 [9,91 – 24,03]
p-Wert‡		< 0,0001	< 0,0001	0,0212

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vollständige hämatologische Remission	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen				
Ansprechen (n, %)	23 (20,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		23,17 [3,22 – 166,7]	18,18 [2,44 – 135,60]	12,28 [0,77 – 196,20]**
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		30,75 [4,54 – 1223]	24,06 [3,42 – 934,27]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		19,97 [12,22 – 27,72]	19,95 [12,01 – 27,90]	19,65 [12,09 – 27,21]
p-Wert [§]		< 0,0001	< 0,0001	0,0071
Dauer des Ansprechens[§]				
N (gesamt)	26	10	7	3
Zahl der Ereignisse (n, %)	5 (19,2)	2 (20,0)	1 (14,3)	1 (33,3)
Zahl der Zensurierungen (n, %)	21 (80,8)	8 (80,0)	6 (85,7)	2 (66,7)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA [64,7 – NA]	56,1 [16,0 – 56,1]	56,1 [NA – NA]	16,0 [NA – NA]
Kaplan-Meier-Schätzer				
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	0,88 [0,39 – 0,98]	1,0 [NA – NA]	0,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	1,0 [NA – NA]	0,88 [0,39 – 0,98]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 48 Wochen	0,91 [0,68 – 0,98]	0,88 [0,39 – 0,98]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 64 Wochen	0,79 [0,54 – 0,92]	NA	NA	NA
Nach 80 Wochen	0,71 [0,41 – 0,87]	NA	NA	NA
<p>* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Thrombozyten-/ Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10⁹/l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10⁹/l) zu Studienbeginn</p> <p>† Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>‡ Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10⁹/l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10⁹/l) zu Studienbeginn</p> <p>** Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde in diesem Fall aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet.</p> <p>§ Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>§ Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse – Klinisch-hämatologisches Ansprechen

Klinisch-hämatologisches Ansprechen	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen				
Ansprechen (n, %)	70 (63,6)	22 (19,9)	16 (19,3)	6 (21,4)
Vollständiges Ansprechen	9 (8,2)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen	61 (55,5)	21 (18,8)	15 (18,1)	6 (21,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,24 [2,17 – 4,83]	3,30 [2,08 – 5,24]	2,82 [1,41 – 5,64]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		7,12 [3,88 – 13,07]	7,31 [3,74 – 14,29]	5,95 [2,13 – 19,72]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		43,97 [32,37 – 55,57]	44,31 [31,93 – 56,69]	41,22 [24,24 – 58,20]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0002
Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen				
Ansprechen (n, %)	64 (58,2)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
Vollständiges Ansprechen	8 (7,3)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen	56 (50,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		32,58 [8,18 – 129,84]	24,15 [6,08 – 95,85]	33,70 [2,15 – 528,46] [†]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		76,54 [18,29 – 645,3]	56,38 [13,39 – 478,48]	k.A.
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		56,39 [46,85 – 65,93]	55,80 [46,00 – 65,60]	58,01 [48,39 – 67,63]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Dauer des Ansprechens**				
N (gesamt)	70	22	16	6
Zahl der Ereignisse (n, %)	9 (12,9)	3 (13,6)	1 (6,3)	2 (33,3)
Zahl der Zensierungen (n, %)	61 (87,1)	19 (86,4)	15 (93,8)	4 (66,7)
Mediane Dauer [95%-KI]	NA	52,1 [40,0 – 64,1]	64,1 [NA – NA]	40,1 [40,0 – 40,1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Klinisch-hämatologisches Ansprechen	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Kaplan-Meier-Schätzer				
Nach 16 Wochen	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 32 Wochen	0,99 [0,90 – 1,00]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]	1,0 [NA – NA]
Nach 48 Wochen	0,96 [0,87 – 0,99]	0,50 [0,06 – 0,84]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 64 Wochen	0,88 [0,77 – 0,94]	0,50 [0,06 – 0,84]	1,0 [NA – NA]	NA
Nach 80 Wochen	0,84 [0,71 – 0,91]	NA	NA	NA
<p>* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>† Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde in diesem Fall aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet.</p> <p>‡ Berechnung des p-Werts mit dem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>** Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse – Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse*	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Thromboembolische Ereignisse (nach 32 Wochen)[†]				
Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,9)	6 (5,4)	3 (3,6)	3 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		0,17 [0,02 – 1,37]	0,27 [0,03 – 2,43]	0,06 [0,00 – 1,15]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		0,16 [0,02 – 1,36]	0,26 [0,00 – 3,28]	0,06 [0,00 – 1,14]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		-4,50 [-9,06 – 0,07]	-2,62 [-6,99 – 1,76]	-9,63 [-20,4 – 1,13]
p-Wert [‡]		0,1200	0,3219	0,0336
Thromboembolische Ereignisse adjustiert nach Patientenjahren (Datenschnitt zum Zeitpunkt der Primäranalyse)**				
Exposition (Patientenjahre)	169,97	72,81	53,91	18,90
Patienten mit Ereignis (n, n/100 Patientenjahren)	2 (1,18)	6 (8,24)	3 (5,56)	3 (15,87)
IDR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		0,14 [0,03 – 0,71]	0,21 [0,04 – 1,27]	0,07 [0,01 – 0,44]
p-Wert		0,0171	0,0887	0,0044
* operationalisiert über den SMQ-Begriff „Embolische und thrombotische Ereignisse“				
[†] nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm				
[‡] Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test				
** nach einer medianen Expositionszeit von 81,0 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm				
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; IDR, Incidence Density Ratio; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SMQ, Standardized MedDRA Query				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse – Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF)

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um \geq 50% nach 32 Wochen				
N (gesamt)	74	81	61	20
Ansprechen (n, %)	36 (48,6)	4 (4,9)	2 (3,3)	2 (10,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		9,85 [3,68 – 26,35]	14,83 [3,71 – 59,22]	4,69 [1,28 – 17,25]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		18,12 [5,73 – 72,71]	27,89 [6,29 – 241,15]	8,16 [1,75 – 78,87]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		43,73 [31,40 – 56,06]	45,32 [33,08 – 57,55]	38,69 [20,60 – 56,77]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0018
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um \geq 50% nach 32 Wochen				
N (gesamt)	73	79	59	20
Ansprechen (n, %)	47 (64,4)	9 (11,4)	3 (5,1)	6 (30,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		5,65 [2,99 – 10,70]	12,56 [4,13 – 38,15]	2,14 [1,08 – 4,24]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		14,41 [5,69 – 36,73]	34,10 [9,06 – 174,45]	4,24 [1,29 – 15,13]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		53,16 [40,18 – 66,14]	59,19 [46,85 – 71,54]	34,77 [11,54 – 58,00]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0095
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um \geq 50% nach 32 Wochen				
N (gesamt)	63	71	55	16
Ansprechen (n, %)	39 (61,9)	12 (16,9)	6 (10,9)	6 (37,5)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,66 [2,11 – 6,35]	5,61 [2,59 – 12,16]	1,63 [0,83 – 3,21]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		7,92 [3,34 – 19,33]	12,92 [4,52 – 41,30]	2,62 [0,72 – 9,97]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		45,10 [30,37 – 59,82]	50,95 [36,38 – 65,52]	23,63 [-3,54 – 50,81]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,1499

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen				
N (gesamt)	71	80	61	19
Ansprechen (n, %)	26 (36,6)	10 (12,5)	6 (9,8)	4 (21,1)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,93 [1,52 – 5,64]	3,76 [1,65 – 8,56]	1,75 [0,69 – 4,44]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		4,03 [1,66 – 10,10]	5,34 [1,89 – 16,80]	2,18 [0,59 – 9,93]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		24,08 [10,72 – 37,44]	26,86 [13,45 – 40,28]	15,70 [-6,14 – 37,53]
p-Wert*		0,0031	0,0004	0,2728
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen				
N (gesamt)	74	80	60	20
Ansprechen (n, %)	47 (63,5)	9 (11,3)	3 (5,0)	6 (30,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		5,65 [2,98 – 10,70]	12,54 [4,13 – 38,03]	2,10 [1,06 – 4,17]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		13,95 [5,56 – 35,40]	33,02 [8,88 – 169,68]	4,05 [1,24 – 14,30]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		52,35 [39,41 – 65,29]	58,38 [46,07 – 70,69]	33,60 [10,38 – 56,82]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0108
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	36 (32,7)	4 (3,6)	2 (2,4)	2 (7,1)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		9,16 [3,37 – 24,88]	13,55 [3,35 – 54,77]	4,49 [1,18 – 17,13]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		13,14 [4,49 – 38,47]	19,64 [4,67 – 169,88]	6,17 [1,42 – 57,55]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		29,16 [19,74 – 38,57]	30,26 [20,89 – 39,62]	25,73 [12,32 – 39,13]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0075

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	47 (42,7)	9 (8,0)	3 (3,6)	6 (21,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		5,32 [2,74 – 10,32]	11,65 [3,78 – 35,91]	2,00 [0,95 – 4,19]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		8,54 [3,92 – 18,61]	19,74 [5,80 – 101,26]	2,75 [0,97 – 8,96]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		34,69 [24,17 – 45,22]	39,00 [28,90 – 49,10]	21,57 [3,49 – 39,65]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0485
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	12 (10,7)	6 (7,2)	6 (21,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,31 [1,83 – 5,98]	4,84 [2,16 – 10,84]	1,69 [0,78 – 3,64]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		4,58 [2,24 – 9,36]	6,96 [2,68 – 21,09]	2,07 [0,71 – 6,72]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		24,74 [14,12 – 35,36]	28,13 [17,56 – 38,69]	14,45 [-3,09 – 32,00]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,1780
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	26 (23,6)	10 (8,9)	6 (7,2)	4 (14,3)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,65 [1,34 – 5,23]	3,31 [1,42 – 7,72]	1,67 [0,63 – 4,43]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,16 [1,44 – 6,92]	4,02 [1,49 – 12,36]	1,87 [0,56 – 8,08]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		14,71 [5,17 – 24,24]	16,49 [6,83 – 26,15]	9,46 [-5,89 – 24,81]
p-Wert*		0,0031	0,0030	0,4375

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: ITT-Population				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	47 (42,7)	9 (8,0)	3 (3,6)	6 (21,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		5,32 [2,74 – 10,32]	11,65 [3,78 – 35,91]	2,00 [0,95 – 4,19]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		8,54 [3,92 – 18,61]	19,74 [5,80 – 101,26]	2,75 [0,97 – 8,96]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		34,69 [24,17 – 45,22]	39,00 [28,90 – 49,10]	21,57 [3,49 – 39,65]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0485
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	39 (35,5)	6 (5,4)	3 (3,6)	3 (10,7)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		6,62 [2,92 – 15,00]	9,81 [3,14 – 30,65]	3,31 [1,10 – 9,93]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		9,71 [3,75 – 28,94]	15,00 [4,32 – 76,41]	4,45 [1,21 – 24,20]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		30,10 [20,23 – 39,96]	31,84 [22,04 – 41,64]	24,74 [10,21 – 39,27]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0180
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-5 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	52 (47,3)	12 (10,7)	4 (4,8)	8 (28,6)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		4,41 [2,50 – 7,80]	9,81 [3,70 – 26,04]	1,65 [0,89 – 3,07]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		7,44 [3,52 – 16,36]	17,75 [5,90 – 69,65]	2,21 [0,83 – 6,29]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		36,56 [25,61 – 47,51]	42,45 [32,05 – 52,68]	18,70 [-0,46 – 37,86]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0904

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-S um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	43 (39,1)	15 (13,4)	7 (8,4)	8 (28,6)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,92 [1,73 – 4,94]	4,64 [2,20 – 9,78]	1,37 [0,73 – 2,57]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		4,12 [2,05 – 8,64]	6,92 [2,82 – 19,28]	1,61 [0,60 – 4,63]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		25,70 [14,61 – 36,79]	30,66 [19,75 – 41,56]	10,52 [-8,54 – 29,58]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,3794
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-H um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	27 (24,5)	11 (9,8)	7 (8,4)	4 (14,3)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,50 [1,30 – 4,79]	2,91 [1,33 – 6,35]	1,72 [0,65 – 4,51]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		2,98 [1,33 – 7,01]	3,61 [1,40 – 10,22]	1,94 [0,58 – 8,32]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		14,72 [4,97 – 24,47]	16,11 [6,09 – 26,13]	10,26 [-4,99 – 25,51]
p-Wert*		0,0038	0,0039	0,3141
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-C um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen: LOCF-Analyse				
N (gesamt)	110	112	83	28
Ansprechen (n, %)	51 (46,4)	11 (9,8)	4 (4,8)	7 (25,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		4,72 [2,60 – 8,57]	9,62 [3,62 – 25,56]	1,85 [0,95 – 3,63]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		7,89 [3,66 – 17,86]	17,14 [5,71 – 67,52]	2,52 [0,92 – 7,55]
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		36,54 [25,72 – 47,37]	41,54 [31,15 – 51,94]	21,36 [2,81 – 39,91]
p-Wert*		< 0,0001	< 0,0001	0,0546

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-14 gegenüber Studienbeginn (Range: 0-140)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	29,4 ± 22,33	35,5 ± 25,59	36,7 ± 25,17	32,1 ± 27,09
Median	23,4	33,3	35,0	21,6
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-14,1 ± 16,44	3,9 ± 15,10	6,5 ± 15,50	-3,5 ± 11,14
Median	-11,0	1,4	4,6	-2,8
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-19,51 [-24,17; -14,85]	-22,54 [-27,63; -17,44]	-11,82 [-17,55; -6,08]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0001
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	74	81	61	20
Mittelwert (± SD)	-31,07 ± 119,70	16,81 ± 57,18	24,6 ± 54,14	-6,9 ± 61,01
Median	-49,6	6,3	12,2	-14,8
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-51,39 [-80,62; -22,16]	-60,30 [-92,91; -27,69]	-26,86 [-81,46; 27,74]
p-Wert [‡]		0,0007	0,0004	0,3310
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-5 gegenüber Studienbeginn (Range: 0-50)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	10,8 ± 8,66	13,7 ± 9,76	14,4 ± 9,72	11,8 ± 9,85
Median	9,3	12,2	12,7	9,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-6,6 ± 6,92	1,2 ± 5,79	2,1 ± 5,95	-1,5 ± 4,39
Median	-5,6	0,3	1,6	-1,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-8,62 [-10,47; -6,78]	-9,90 [-11,90; -7,90]	-5,62 [-7,86; -3,38]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	73	79	59	20
Mittelwert (± SD)	-48,91 ± 89,08	11,66 ± 64,16	21,9 ± 64,61	-18,5 ± 53,62
Median	-62,5	5,7	7,5	-13,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-63,71 [-88,61; -38,80]	-76,35 [-103,8; -48,82]	-31,55 [-73,03; 9,94]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,1344
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-S gegenüber Studienbeginn (Range: 0-20)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	4,0 ± 3,94	5,2 ± 4,55	5,5 ± 4,73	4,5 ± 4,00
Median	3,0	4,4	4,4	4,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-2,1 ± 2,89	0,4 ± 3,22	0,8 ± 3,14	-0,8 ± 3,23
Median	-1,5	0,0	0,0	-0,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-2,81 [-3,69; -1,93]	-3,31 [-4,23; -2,39]	-1,48 [-2,59; -0,37]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0093

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	63	71	55	16
Mittelwert (± SD)	-14,63 ± 347,86	51,03 ± 254,28	69,2 ± 284,42	-11,6 ± 71,63
Median	-75,0	-3,6	1,1	-18,5
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-81,71 [-184,5; 21,14]	-101,46 [-217,7; 14,86]	-15,33 [-190,7; 160,1]
p-Wert‡		0,1185	0,0867	0,8623
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-H gegenüber Studienbeginn (Range: 0-70)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	12,2 ± 10,75	14,3 ± 12,14	14,5 ± 11,68	13,5 ± 13,69
Median	8,4	11,9	12,3	9,0
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-4,0 ± 7,92	2,6 ± 8,92	3,6 ± 9,44	-0,5 ± 6,49
Median	-1,6	2,2	3,7	-0,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-7,16 [-9,65; -4,66]	-8,30 [-11,06; -5,54]	-4,09 [-7,11; -1,07]
p-Wert‡		< 0,0001	< 0,0001	0,0084
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	71	80	61	19
Mittelwert (± SD)	-1,99 ± 154,89	46,55 ± 114,99	53,8 ± 116,43	23,2 ± 109,96
Median	-30,5	21,8	27,3	-7,9
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-53,23 [-95,32; -11,14]	-60,43 [-106,6; -14,24]	-31,15 [-104,5; 42,21]
p-Wert‡		0,0135	0,0107	0,4010

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute/prozentuale Veränderung des TSS-C gegenüber Studienbeginn (Range: 0-50)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	13,2 ± 10,13	16,0 ± 11,10	16,7 ± 10,88	14,1 ± 11,74
Median	11,3	15,1	16,2	10,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-8,1 ± 8,59	1,0 ± 6,00	2,1 ± 5,89	-2,2 ± 5,23
Median	-6,2	0,0	1,1	-3,6
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-9,99 [-12,03; -7,95]	-11,47 [-13,66; -9,28]	-6,35 [-8,83; -3,87]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	74	80	60	20
Mittelwert (± SD)	-39,72 ± 108,43	18,91 ± 102,70	30,2 ± 110,99	-14,8 ± 63,30
Median	-61,6	0,9	4,8	-24,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-64,82 [-97,90; -31,74]	-79,02 [-115,8; -42,17]	-27,18 [-76,54; 22,19]
p-Wert [‡]		0,0002	< 0,0001	0,2771
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Juckreiz“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,7 ± 2,51	3,1 ± 2,49	3,1 ± 2,31	3,1 ± 3,02
Median	2,3	2,9	3,0	2,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-2,2 ± 2,39	0,0 ± 1,88	0,4 ± 1,84	-0,9 ± 1,74
Median	-1,4	0,0	0,4	-0,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-2,42 [-2,94; -1,90]	-2,76 [-3,31; -2,22]	-1,59 [-2,17; -1,00]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	64	73	56	17
Mittelwert (± SD)	-67,06 ± 90,23	33,16 ± 191,87	52,5 ± 212,95	-30,6 ± 64,35
Median	-94,9	-2,1	7,3	-21,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-103,67 [-154,4; -52,91]	-121,70 [-178,0; -65,38]	-39,60 [-86,10; 6,90]
p-Wert [‡]		0,0001	< 0,0001	0,0940
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,02	2,6 ± 2,25	2,8 ± 2,33	2,1 ± 1,94
Median	1,3	2,4	2,6	2,0
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-1,2 ± 1,64	0,2 ± 1,70	0,4 ± 1,75	-0,3 ± 1,52
Median	-0,7	0,0	0,0	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,60 [-2,08; -1,11]	-1,83 [-2,35; -1,31]	-1,00 [-1,62; -0,38]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	57	67	51	16
Mittelwert (± SD)	-66,69 ± 44,09	94,56 ± 539,52	125,6 ± 614,84	-4,3 ± 83,33
Median	-93,9	0,0	6,3	-11,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-178,49 [-319,4; -37,53]	-217,65 [-378,5; -56,79]	-62,30 [-93,41; -31,19]
p-Wert [‡]		0,0135	0,0085	0,0002
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Kopfschmerzen“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	1,6 ± 1,98	1,9 ± 2,15	2,0 ± 2,14	1,5 ± 2,17
Median	0,7	1,2	1,6	0,4
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-0,6 ± 1,56	0,4 ± 1,62	0,5 ± 1,75	0,2 ± 1,18
Median	0,0	0,1	0,2	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,13 [-1,58; -0,67]	-1,25 [-1,76; -0,75]	-0,77 [-1,34; -0,20]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0091
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	48	61	47	14
Mittelwert (± SD)	-14,98 ± 122,72	92,82 ± 288,13	80,6 ± 254,03	134,0 ± 390,44
Median	-51,5	11,1	14,6	-2,8
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-110,07 [-194,4; -25,73]	-99,68 [-177,5; -21,78]	-143,02 [-267,0; -19,03]
p-Wert [‡]		0,0110	0,0127	0,0245

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Muskelschmerzen“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,4 ± 2,24	3,3 ± 2,65	3,5 ± 2,70	2,7 ± 2,47
Median	1,9	3,3	3,4	2,7
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-1,1 ± 1,91	0,4 ± 1,74	0,5 ± 1,77	0,1 ± 1,65
Median	-0,7	0,0	0,0	-0,1
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,81 [-2,34; -1,28]	-1,99 [-2,57; -1,42]	-1,40 [-2,10; -0,70]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0001
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	59	70	53	17
Mittelwert (± SD)	-41,22 ± 78,54	24,40 ± 126,44	35,1 ± 140,36	-8,9 ± 57,98
Median	-61,1	0,4	9,6	-10,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-72,68 [-110,1; -35,24]	-87,33 [-129,2; -45,45]	-33,62 [-74,39; 7,14]
p-Wert [‡]		0,0002	< 0,0001	0,1045
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Nachtschweiß“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,2 ± 2,45	2,8 ± 2,69	2,9 ± 2,60	2,3 ± 2,92
Median	1,4	2,1	2,3	1,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-1,5 ± 2,52	0,2 ± 1,75	0,5 ± 1,80	-0,5 ± 1,34
Median	-0,8	0,0	0,3	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,95 [-2,52; -1,38]	-2,34 [-2,97; -1,71]	-0,97 [-1,72; -0,23]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0111
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	56	66	51	15
Mittelwert (± SD)	-64,68 ± 114,37	24,74 ± 115,96	39,0 ± 125,40	-23,9 ± 54,73
Median	-99,5	3,9	7,7	-19,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-93,17 [-134,3; -52,01]	-109,21 [-154,6; -63,73]	-41,46 [-102,6; 19,75]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,1809
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Schwitzen im Wachzustand“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,40	2,5 ± 2,70	2,5 ± 2,58	2,4 ± 3,08
Median	1,0	1,4	1,4	1,2
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-1,4 ± 2,36	0,3 ± 2,08	0,7 ± 1,87	-0,8 ± 2,36
Median	-0,7	0,0	0,3	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-2,02 [-2,58; -1,45]	-2,42 [-3,00; -1,83]	-0,98 [-1,63; -0,32]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0038

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	52	63	49	14
Mittelwert (± SD)	-73,68 ± 82,23	21,51 ± 116,77	36,3 ± 122,95	-30,2 ± 74,28
Median	-100,0	-4,4	4,5	-67,3
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-97,02 [-135,0; -59,04]	-111,50 [-152,4; -70,59]	-44,75 [-93,81; 4,31]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0731
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Müdigkeit“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	4,0 ± 2,52	4,3 ± 2,86	4,6 ± 2,88	3,6 ± 2,76
Median	4,0	4,9	5,0	3,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-1,8 ± 2,10	0,1 ± 1,62	0,1 ± 1,54	-0,1 ± 1,86
Median	-1,5	-0,1	0,0	-0,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-2,00 [-2,53; -1,47]	-2,12 [-2,70; -1,54]	-1,56 [-2,37; -0,76]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0002
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	68	76	57	19
Mittelwert (± SD)	-41,07 ± 72,28	5,40 ± 68,30	4,9 ± 55,29	6,9 ± 99,61
Median	-49,6	-4,2	-3,0	-11,5
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-47,20 [-70,11; -24,29]	-47,49 [-70,53; -24,45]	-43,78 [-83,86; -3,70]
p-Wert [‡]		0,0001	< 0,0001	0,0327

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Bauchbeschwerden“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,14	2,6 ± 2,50	2,7 ± 2,59	2,4 ± 2,28
Median	1,4	1,9	2,0	1,8
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-0,9 ± 1,61	0,2 ± 1,85	0,4 ± 1,74	-0,6 ± 2,00
Median	-0,5	0,0	0,0	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,25 [-1,73; -0,77]	-1,52 [-2,02; -1,01]	-0,50 [-1,12; 0,12]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,1101
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	55	66	51	15
Mittelwert (± SD)	-25,28 ± 132,12	47,47 ± 160,24	62,6 ± 173,54	-3,9 ± 89,48
Median	-65,9	1,4	8,5	-25,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-82,95 [-134,3; -31,61]	-97,25 [-154,1; -40,36]	-31,03 [-101,9; 39,85]
p-Wert [‡]		0,0018	0,0010	0,3854
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	1,7 ± 2,20	2,1 ± 2,10	2,4 ± 2,22	1,4 ± 1,55
Median	0,6	1,8	2,1	0,9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-0,3 ± 2,15	0,4 ± 1,80	0,4 ± 1,80	0,2 ± 1,86
Median	0,0	0,2	0,4	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-0,83 [-1,40; -0,26]	-0,98 [-1,60; -0,35]	-0,37 [-1,23; 0,49]
p-Wert [‡]		0,0044	0,0023	0,3954
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	51	59	47	12
Mittelwert (± SD)	156,70 ± 684,42	21,37 ± 91,27	33,6 ± 95,69	-26,6 ± 49,86
Median	-37,1	15,7	21,8	-27,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		113,94 [-60,02; 287,90]	91,75 [-103,4; 286,94]	197,67 [-184,9; 580,29]
p-Wert [‡]		0,1969	0,3531	0,3056
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Konzentrationsprobleme“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 1,99	2,2 ± 2,12	2,1 ± 1,96	2,3 ± 2,59
Median	2,0	1,9	2,0	1,6
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-0,7 ± 1,47	0,4 ± 1,57	0,6 ± 1,56	-0,3 ± 1,39
Median	-0,2	0,1	0,4	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,11 [-1,56; -0,67]	-1,34 [-1,82; -0,85]	-0,48 [-1,06; 0,10]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,1003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	56	61	48	13
Mittelwert (± SD)	-25,12 ± 129,47	30,90 ± 97,95	45,9 ± 103,39	-24,4 ± 43,52
Median	-44,0	16,7	30,4	-16,5
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-58,07 [-99,24; -16,90]	-70,30 [-115,6; -24,94]	-7,82 [-82,31; 66,67]
p-Wert‡		0,0061	0,0027	0,8347
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Schwindel“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	1,8 ± 1,90	1,9 ± 2,21	1,9 ± 2,15	1,9 ± 2,43
Median	1,4	1,3	1,4	1,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-0,9 ± 1,54	0,3 ± 1,99	0,6 ± 2,07	-0,6 ± 1,51
Median	-0,4	0,0	0,1	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-1,23 [-1,73; -0,73]	-1,51 [-2,06; -0,96]	-0,42 [-0,99; 0,15]
p-Wert‡		< 0,0001	< 0,0001	0,1498
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	56	58	45	13
Mittelwert (± SD)	-55,16 ± 70,28	85,14 ± 316,67	121,2 ± 351,17	-39,7 ± 48,81
Median	-80,2	7,9	34,8	-30,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-144,35 [-228,5; -60,19]	-177,01 [-270,2; -83,80]	-14,52 [-56,30; 27,26]
p-Wert‡		0,0009	0,0003	0,4901

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Rötung der Haut“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	2,0 ± 2,13	2,5 ± 2,63	2,6 ± 2,70	2,1 ± 2,45
Median	1,6	1,8	2,0	1,3
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-1,0 ± 1,79	0,3 ± 1,92	0,5 ± 1,93	-0,1 ± 1,89
Median	-0,5	0,1	0,4	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-1,49 [-2,02; -0,96]	-1,69 [-2,25; -1,12]	-0,96 [-1,65; -0,27]
p-Wert [‡]		< 0,0001	< 0,0001	0,0072
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	56	62	49	13
Mittelwert (± SD)	-37,01 ± 92,89	59,31 ± 267,51	75,1 ± 290,85	-0,3 ± 143,31
Median	-64,1	5,0	9,7	-24,2
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-106,60 [-179,9; -33,24]	-122,66 [-202,5; -42,77]	-42,34 [-105,7; 21,09]
p-Wert [‡]		0,0048	0,0030	0,1872
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Sehstörungen“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	1,6 ± 1,97	1,8 ± 2,00	1,6 ± 1,82	2,2 ± 2,45
Median	0,6	1,1	1,1	1,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	-0,5 ± 1,67	0,3 ± 1,57	0,6 ± 1,56	-0,5 ± 1,31
Median	0,0	0,0	0,1	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-0,88 [-1,33; -0,43]	-1,11 [-1,60; -0,61]	-0,27 [-0,88; 0,33]
p-Wert [‡]		0,0002	< 0,0001	0,3698
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt) ^{**}	46	56	42	14
Mittelwert (± SD)	-16,69 ± 103,35	52,95 ± 176,28	73,0 ± 192,35	-7,2 ± 97,88
Median	-41,8	10,9	24,1	-18,4
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-66,42 [-121,7; -11,12]	-80,08 [-141,6; -18,52]	-18,85 [-78,43; 40,73]
p-Wert [‡]		0,0191	0,0114	0,5290
Absolute/prozentuale Veränderung der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn: „Ohrgeräusche“ (Range: 0-10)				
Studienbeginn				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	1,4 ± 2,35	1,9 ± 2,45	1,8 ± 2,19	2,1 ± 3,14
Median	0,0	1,0	1,0	0,1
Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)	77	82	61	21
Mittelwert (± SD)	0,1 ± 1,83	0,6 ± 1,55	0,5 ± 1,63	0,6 ± 1,33
Median	0,0	0,0	0,1	0,0
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [†]		-0,57 [-1,09; -0,04]	-0,55 [-1,13; 0,03]	-0,68 [-1,51; 0,15]
p-Wert [‡]		0,0342	0,0615	0,1094

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: MPN-SAF	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Prozentuale Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen				
N (gesamt)**	37	50	39	11
Mittelwert (± SD)	112,52 ± 488,56	82,41 ± 328,57	40,7 ± 111,77	230,2 ± 671,36
Median	0,0	17,2	17,8	16,7
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		22,79 [-146,9; 192,56]	74,04 [-82,51; 230,59]	-179,30 [-538,9; 180,31]
p-Wert‡		0,7902	0,3490	0,3207
<p>* Berechnung des p-Werts mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>† Berechnung der LSM (Least Square Means)-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate</p> <p>‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse</p> <p>** Patienten mit 0 als Ausgangswert wurden nicht in die Analyse eingeschlossen</p> <p>Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; LOCF, Last observation carried forward; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SD, Standardabweichung; TSS-5, total score for first 5 items; TSS-14, total score for all 14 items; TSS-C, total score for cytokine-related symptom cluster; TSS-H, total score for hyperviscosity symptom cluster; TSS-S, total score for splenomegaly symptom cluster</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse – Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Fatigue				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	101	75	26
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	36,88 ± 25,8	38,39 ± 26,6	39,0 ± 26,24	36,8 ± 27,89
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	-6,13 ± 19,5	-0,44 ± 18,6	-0,3 ± 18,98	-0,9 ± 18,84
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-6,22 [-10,96; -1,48]	-6,52 [-11,78; -1,26]	-5,22 [-12,30; 1,86]
p-Wert†		0,0104	0,0154	0,1471
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	89	81	59	22
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	37,70 ± 26,0	36,76 ± 26,3	36,5 ± 25,69	37,4 ± 28,60
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	-12,17 ± 23,4	0,82 ± 18,7	0,9 ± 16,80	0,5 ± 23,63
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-12,60 [-18,17; -7,04]	-12,66 [-18,83; -6,50]	-12,49 [-21,15; -3,84]
p-Wert†		< 0,0001	0,0001	0,0051
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Übelkeit/Erbrechen				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	100	75	25
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	4,98 ± 12,3	5,00 ± 10,7	5,6 ± 10,73	3,3 ± 10,76
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	-2,41 ± 11,5	-0,67 ± 8,8	-0,7 ± 8,85	-0,7 ± 8,98
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-1,75 [-3,98; 0,49]	-2,05 [-4,56; 0,45]	-0,48 [-3,24; 2,29]
p-Wert†		0,1245	0,1079	0,7324

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	89	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	5,24 \pm 12,7	4,79 \pm 10,3	5,1 \pm 9,91	4,0 \pm 11,67
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-1,50 \pm 13,9	0,21 \pm 11,4	0,3 \pm 11,78	0,0 \pm 10,54
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-1,49 [-4,98; 2,01]	-1,71 [-5,67; 2,25]	-0,69 [-5,90; 4,51]
p-Wert†		0,4024	0,3959	0,7920
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Schmerzen				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	95	100	75	25
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	23,51 \pm 25,4	24,50 \pm 25,9	26,7 \pm 26,99	18,0 \pm 21,47
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-9,82 \pm 21,7	-0,67 \pm 20,4	-0,9 \pm 20,67	0,0 \pm 19,84
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]†		-9,63 [-14,49; -4,76]	-10,46 [-15,69; -5,23]	-6,80 [-14,19; 0,59]
p-Wert‡		0,0001	0,0001	0,0708
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	86	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	25,39 \pm 25,8	24,38 \pm 25,8	26,6 \pm 27,00	18,3 \pm 21,67
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-11,05 \pm 25,1	0,21 \pm 23,3	-2,8 \pm 22,98	8,7 \pm 22,74
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-10,74 [-17,00; -4,47]	-8,84 [-15,51; -2,16]	-15,77 [-25,68; -5,87]
p-Wert†		0,0009	0,0098	0,0021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Dyspnoe				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	101	75	26
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	21,31 ± 27,7	20,79 ± 27,8	24,0 ± 29,29	11,5 ± 20,96
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	-6,87 ± 21,5	-0,99 ± 25,6	-2,2 ± 27,03	2,6 ± 20,92
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-5,63 [-11,09; -0,18]	-5,95 [-11,97; 0,07]	-4,97 [-12,78; 2,85]
p-Wert†		0,0431	0,0528	0,2110
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	89	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	22,47 ± 28,3	19,58 ± 26,9	23,2 ± 28,54	9,5 ± 18,69
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	-5,99 ± 27,3	2,50 ± 21,1	0,0 ± 22,32	9,5 ± 15,43
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-7,22 [-13,73; -0,71]	-6,31 [-13,61; 1,00]	-9,23 [-20,04; 1,58]
p-Wert†		0,0300	0,0900	0,0936
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Schlafstörungen				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	101	75	26
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	25,09 ± 30,1	35,97 ± 32,9	34,2 ± 34,21	41,0 ± 28,76
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	-5,84 ± 26,8	-5,28 ± 24,4	-4,4 ± 25,31	-7,7 ± 21,72
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-5,09 [-11,36; 1,18]	-5,32 [-12,17; 1,53]	-6,53 [-15,76; 2,70]
p-Wert†		0,1110	0,1274	0,1640

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	89	81	59	22
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	26,97 \pm 30,5	37,04 \pm 32,9	35,0 \pm 34,14	42,4 \pm 29,42
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-11,99 \pm 32,7	-7,82 \pm 22,5	-7,3 \pm 21,50	-9,1 \pm 25,58
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-9,41 [-16,49; -2,33]	-9,10 [-16,70; -1,50]	-13,78 [-24,94; -2,62]
p-Wert [†]		0,0095	0,0193	0,0160
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Appetitlosigkeit				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	96	101	75	26
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	11,81 \pm 23,2	15,84 \pm 24,3	13,3 \pm 20,50	23,1 \pm 32,34
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-8,68 \pm 23,8	1,32 \pm 24,0	1,8 \pm 19,68	0,0 \pm 33,99
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-12,69 [-17,76; -7,62]	-11,57 [-16,21; -6,92]	-17,30 [-25,21; -9,39]
p-Wert [†]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	88	81	59	22
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	12,50 \pm 23,9	15,64 \pm 23,6	13,6 \pm 20,64	21,2 \pm 30,07
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-10,23 \pm 21,1	-0,82 \pm 20,4	-0,6 \pm 20,05	-1,5 \pm 21,77
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-11,40 [-15,74; -7,06]	-10,43 [-14,62; -6,24]	-14,67 [-20,58; -8,77]
p-Wert [†]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Obstipation				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	100	75	25
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	13,40 \pm 24,4	12,67 \pm 22,1	12,0 \pm 22,35	14,7 \pm 21,69
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-1,37 \pm 23,5	-0,33 \pm 22,5	-0,4 \pm 20,13	0,0 \pm 28,87
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-0,64 [-6,03; 4,76]	-0,17 [-5,66; 5,33]	-2,14 [-11,05; 6,77]
p-Wert [†]		0,8158	0,9521	0,6347
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	88	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	14,39 \pm 25,2	13,33 \pm 22,9	13,0 \pm 23,99	14,3 \pm 19,92
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-2,65 \pm 24,4	1,67 \pm 23,7	3,4 \pm 22,91	-3,2 \pm 25,61
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-3,74 [-9,88; 2,40]	-5,32 [-12,00; 1,37]	0,59 [-8,49; 9,68]
p-Wert [†]		0,2313	0,1185	0,8971
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Diarrhö				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	100	75	25
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	11,68 \pm 22,6	10,33 \pm 18,2	9,3 \pm 16,94	13,3 \pm 21,52
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-1,72 \pm 21,2	0,33 \pm 18,7	0,4 \pm 13,96	0,0 \pm 28,87
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-1,29 [-5,86; 3,29]	-0,92 [-5,46; 3,63]	-2,82 [-10,56; 4,91]
p-Wert [†]		0,5795	0,6911	0,4711

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Linderung der Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	87	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	12,64 \pm 23,4	9,58 \pm 17,7	9,0 \pm 17,32	11,1 \pm 19,25
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	-3,83 \pm 21,2	2,92 \pm 19,3	2,3 \pm 18,43	4,8 \pm 21,82
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		-5,04 [-10,15; 0,07]	-3,97 [-9,27; 1,34]	-7,62 [-15,24; 0,00]
p-Wert [†]		0,0533	0,1417	0,0501
* Berechnung der LSM-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianz-analyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate				
[†] Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse				
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; SD, Standardabweichung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Sensitivitätsanalyse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	98	101	75	26
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	60,37 ± 21,7	62,21 ± 22,4	62,1 ± 22,15	62,5 ± 23,48
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	9,44 ± 21,2	-2,89 ± 18,0	-3,6 ± 18,03	-1,0 ± 18,15
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		11,55 [6,69 – 16,41]	12,28 [6,89 – 17,66]	9,28 [1,80 – 16,77]
p-Wert†		< 0,0001	< 0,0001	0,0155
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	89	83	59	24
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	59,64 ± 22,1	64,56 ± 22,0	64,4 ± 21,88	64,9 ± 22,79
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	10,86 ± 20,5	-4,82 ± 16,0	-3,7 ± 15,18	-7,6 ± 17,88
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		13,77 [8,80 – 18,74]	12,64 [7,15 – 18,12]	16,06 [8,17 – 23,95]
p-Wert†		< 0,0001	< 0,0001	0,0001
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Körperliche Funktion				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	98	102	75	27
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	80,82 ± 18,3	81,83 ± 19,0	81,1 ± 19,91	84,0 ± 16,56
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	6,58 ± 12,4	-0,11 ± 14,1	1,2 ± 14,76	-3,6 ± 11,80
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		6,39 [3,01 – 9,76]	5,35 [1,70 – 8,99]	9,20 [4,52 – 13,87]
p-Wert†		0,0002	0,0043	0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	90	84	59	25
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	80,00 \pm 18,7	83,17 \pm 18,9	82,3 \pm 20,29	85,3 \pm 15,40
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	6,44 \pm 15,4	-1,51 \pm 13,0	0,1 \pm 11,97	-5,3 \pm 14,66
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		6,90 [3,02 – 10,79]	5,54 [1,40 – 9,68]	9,72 [3,56 – 15,88]
p-Wert [†]		0,0006	0,0091	0,0023
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Rollenfunktion				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	96	101	75	26
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	79,17 \pm 26,9	76,24 \pm 30,0	77,1 \pm 30,85	73,7 \pm 27,96
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	5,38 \pm 25,0	1,98 \pm 24,0	2,9 \pm 24,41	-0,6 \pm 22,84
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		4,74 [-1,09 – 10,57]	3,45 [-2,88 – 9,79]	8,67 [-0,45 – 17,79]
p-Wert [†]		0,1103	0,2836	0,0621
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	88	81	59	22
Mittelwert zu Studienbeginn (\pm SD)	78,41 \pm 27,6	78,19 \pm 29,5	79,4 \pm 31,31	75,0 \pm 24,53
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (\pm SD)	5,30 \pm 26,6	-0,41 \pm 22,2	2,0 \pm 20,31	-6,8 \pm 26,05
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		5,82 [-0,30 – 11,94]	2,85 [-3,68 – 9,38]	14,06 [3,81 – 24,31]
p-Wert [†]		0,062	0,3902	0,0077

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Emotionale Funktion				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	100	75	25
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	76,83 ± 21,2	75,75 ± 23,5	75,8 ± 24,44	75,7 ± 21,10
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	6,27 ± 17,1	0,75 ± 14,5	0,6 ± 14,58	1,3 ± 14,57
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		5,82 [1,71 – 9,92]	5,99 [1,47 – 10,52]	5,35 [-1,25 – 11,95]
p-Wert†		0,0057	0,0098	0,1113
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	88	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	75,88 ± 21,4	77,40 ± 22,7	78,1 ± 23,41	75,4 ± 21,00
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	7,92 ± 17,8	1,04 ± 15,4	1,4 ± 14,20	0,0 ± 18,82
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		6,40 [1,76 – 11,05]	5,83 [0,83 – 10,83]	8,12 [0,49 – 15,75]
p-Wert†		0,0072	0,0226	0,0373
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Kognitive Funktion				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	97	100	75	25
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	78,18 ± 23,2	77,83 ± 22,5	79,1 ± 20,70	74,0 ± 27,25
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	2,75 ± 19,9	-0,17 ± 18,3	-1,8 ± 17,88	4,7 ± 18,95
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		3,07 [-1,45 – 7,60]	4,12 [-0,88 – 9,11]	0,20 [-6,74 – 7,14]
p-Wert†		0,1819	0,1054	0,9546

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	88	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	76,70 ± 23,4	77,92 ± 23,1	79,1 ± 21,35	74,6 ± 27,70
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	4,17 ± 21,0	-3,33 ± 19,7	-4,5 ± 18,27	0,0 ± 23,57
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		6,92 [1,67 – 12,18]	7,61 [1,87 – 13,34]	5,37 [-2,61 – 13,35]
p-Wert†		0,0102	0,0097	0,1853
Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: Soziale Funktion				
Nach 16 Wochen				
N (gesamt)	96	99	74	25
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	82,47 ± 25,3	81,48 ± 25,1	83,1 ± 23,97	76,7 ± 28,05
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	7,12 ± 22,1	0,00 ± 23,0	-0,5 ± 21,00	1,3 ± 28,43
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		7,68 [2,76 – 12,60]	7,21 [2,08 – 12,35]	9,63 [2,40 – 16,86]
p-Wert†		0,0024	0,0062	0,0095
Nach 32 Wochen				
N (gesamt)	87	80	59	21
Mittelwert zu Studienbeginn (± SD)	81,42 ± 26,1	81,25 ± 24,9	83,3 ± 23,16	75,4 ± 29,16
Absolute Veränderung zu Studienbeginn (± SD)	7,66 ± 20,5	-0,42 ± 20,4	-0,6 ± 18,56	0,0 ± 25,28
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]*		8,15 [2,91 – 13,39]	7,45 [1,79 – 13,11]	10,90 [3,16 – 18,65]
p-Wert†		0,0025	0,0102	0,0063
* Berechnung der LSM (Least Square Means)-Differenz mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall auf Basis einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariate				
† Berechnung des p-Werts mit Hilfe der oben genannten Kovarianzanalyse				
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; LSM, Least Square Means; SD, Standardabweichung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Sensitivitätsanalyse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGIC	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Patient Global Impression of Change zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten				
Nach 4 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	18 (16,4)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
Viel besser	33 (30,0)	10 (8,9)	5 (6,0)	5 (17,9)
Wenig besser	22 (20,0)	9 (8,0)	6 (7,2)	3 (10,7)
Keine Veränderung	21 (19,1)	67 (59,8)	56 (67,5)	11 (39,3)
Wenig schlechter	6 (5,5)	11 (9,8)	6 (7,2)	5 (17,9)
Viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,6)
Nach 8 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	21 (19,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Viel besser	40 (36,4)	10 (8,9)	7 (8,4)	3 (10,7)
Wenig besser	19 (17,3)	15 (13,4)	7 (8,4)	8 (28,6)
Keine Veränderung	16 (14,5)	65 (58,0)	55 (66,3)	10 (35,7)
Wenig schlechter	4 (3,6)	11 (9,8)	8 (9,6)	3 (10,7)
Viel schlechter	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,2)	2 (7,1)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 12 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	24 (21,8)	5 (4,5)	3 (3,6)	2 (7,1)
Viel besser	42 (38,2)	9 (8,0)	6 (7,2)	3 (10,7)
Wenig besser	13 (11,8)	19 (17,0)	12 (14,5)	7 (25,0)
Keine Veränderung	14 (12,7)	56 (50,0)	44 (53,0)	12 (42,9)
Wenig schlechter	5 (4,5)	13 (11,6)	11 (13,3)	2 (7,1)
Viel schlechter	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGIC	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 16 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	26 (23,6)	2 (1,8)	1 (1,2)	1 (3,6)
Viel besser	34 (30,9)	10 (8,9)	5 (6,0)	5 (17,9)
Wenig besser	21 (19,1)	18 (16,1)	10 (12,0)	8 (28,6)
Keine Veränderung	12 (10,9)	56 (50,0)	48 (57,8)	8 (28,6)
Wenig schlechter	3 (2,7)	10 (8,9)	7 (8,4)	3 (10,7)
Viel schlechter	1 (0,9)	5 (4,5)	3 (3,6)	2 (7,1)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Nach 20 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	26 (23,6)	2 (1,8)	1 (1,2)	1 (3,6)
Viel besser	40 (36,4)	11 (9,8)	7 (8,4)	4 (14,3)
Wenig besser	19 (17,3)	17 (15,2)	10 (12,0)	7 (25,0)
Keine Veränderung	9 (8,2)	56 (50,0)	45 (54,2)	11 (39,3)
Wenig schlechter	1 (0,9)	13 (11,6)	11 (13,3)	2 (7,1)
Viel schlechter	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 24 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	30 (27,3)	3 (2,7)	1 (1,2)	2 (7,1)
Viel besser	39 (35,5)	14 (12,5)	9 (10,8)	5 (17,9)
Wenig besser	16 (14,5)	10 (8,9)	4 (4,8)	6 (21,4)
Keine Veränderung	8 (7,3)	57 (50,9)	46 (55,4)	11 (39,3)
Wenig schlechter	3 (2,7)	15 (13,4)	12 (14,5)	3 (10,7)
Viel schlechter	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGIC	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Nach 28 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	29 (26,4)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,6)
Viel besser	47 (42,7)	11 (9,8)	6 (7,2)	5 (17,9)
Wenig besser	9 (8,2)	19 (17,0)	14 (16,9)	5 (17,9)
Keine Veränderung	8 (7,3)	51 (45,5)	39 (47,0)	12 (42,9)
Wenig schlechter	4 (3,6)	15 (13,4)	14 (16,9)	1 (3,6)
Viel schlechter	0 (0,0)	5 (4,5)	4 (4,8)	1 (3,6)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach 32 Wochen (n, %)				
Sehr viel besser	35 (31,8)	4 (3,6)	1 (1,2)	3 (10,7)
Viel besser	39 (35,5)	10 (8,9)	7 (8,4)	3 (10,7)
Wenig besser	12 (10,9)	23 (20,5)	15 (18,1)	8 (28,6)
Keine Veränderung	7 (6,4)	47 (42,0)	38 (45,8)	9 (32,1)
Wenig schlechter	1 (0,9)	15 (13,4)	13 (15,7)	2 (7,1)
Viel schlechter	0 (0,0)	4 (3,6)	3 (3,6)	1 (3,6)
Sehr viel schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; PGIC, Patient Global Impression of Change				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse – Verträglichkeit

Verträglichkeit*	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Unerwünschte Ereignisse				
Patienten mit Ereignis (n, %)	105 (95,5)	104 (93,7)	76 (91,6)	28 (100)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,02 [0,96 – 1,09]	1,04 [0,97 – 1,13]	0,94 [0,89 – 0,99]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,41 [0,43 – 4,60]	2,01 [0,52 – 8,27]	0,00 [0,00 – 2,40]
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,76 [-5,11 – 8,63]	3,89 [-4,30 – 12,08]	-4,55 [-10,68 – 1,59]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)				
Patienten mit Ereignis (n, %)	36 (32,7)	32 (28,8)	19 (22,9)	13 (46,4)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,14 [0,76 – 1,69]	1,43 [0,88 – 2,30]	0,74 [0,45 – 1,21]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,20 [0,68 – 2,13]	1,63 [0,85 – 3,12]	0,60 [0,24 – 1,57]
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		3,90 [-9,17 – 16,96]	9,84 [-3,81 – 23,49]	-13,70 [-36,39 – 8,99]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (13,6)	10 (9,0)	5 (6,0)	5 (17,9)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,51 [0,71 – 3,22]	2,24 [0,83 – 6,00]	0,86 [0,35 – 2,16]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		1,59 [0,68 – 3,72]	2,41 [0,78 – 8,83]	0,84 [0,25 – 3,32]
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		4,63 [-4,61 – 13,87]	7,61 [-1,65 – 16,87]	-4,22 [-22,03 – 13,59]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
Patienten mit Ereignis (n, %)	7 (6,4)	1 (0,9) [†]	1 (1,2)	0 (0,0)
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		7,06 [0,88 – 56,46]	5,54 [0,67 – 45,45]	3,92 [0,23 – 66,64] [‡]
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		7,48 [0,90 – 61,81]	5,92 [0,71 – 261,23]	k.A.
ARR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]		5,46 [-0,33 – 11,26]	5,16 [-1,03 – 11,35]	6,36 [-0,44 – 13,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verträglichkeit*	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
* nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm				
† 6 weitere Patienten hatten ihre BAT-Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gewechselt				
‡ Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde in diesem Fall aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet.				
Abkürzungen: ARR, Absolute Risikoreduktion; BAT, Best Available Therapy; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio				

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse – Verträglichkeit: häufige unerwünschte Ereignisse (Inzidenz $\geq 10\%$)

Verträglichkeit*	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Häufige unerwünschte Ereignisse, alle Grade (n, %)[†]				
Anämie	20 (18,2)	3 (2,7)	1 (1,2)	2 (7,1)
Kopfschmerzen	18 (16,4)	21 (18,9)	12 (14,5)	9 (32,1)
Diarrhö	16 (14,5)	8 (7,2)	5 (6,0)	3 (10,7)
Fatigue	16 (14,5)	17 (15,3)	10 (12,0)	7 (25,0)
Pruritus	15 (13,6)	25 (22,5)	20 (24,1)	5 (17,9)
Schwindel	13 (11,8)	11 (9,9)	7 (8,4)	4 (14,3)
Muskelspasmen	13 (11,8)	5 (4,5)	2 (2,4)	3 (10,7)
Dyspnoe	11 (10,0)	2 (1,8)	1 (1,2)	1 (3,6)
Bauchschmerzen	10 (9,1)	13 (11,7)	12 (14,5)	1 (3,6)
Thrombozytopenie	9 (8,2)	12 (10,8)	10 (12,0)	2 (7,1)
Asthenie	8 (7,3)	12 (10,8)	8 (9,6)	4 (14,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verträglichkeit*	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Häufige unerwünschte Ereignisse, Grad 3/4 (n, %)				
Anämie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Diarrhö	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)	2 (2,4)	1 (3,6)
Pruritus	1 (0,9)	4 (3,6)	3 (3,6)	1 (3,6)
Schwindel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bauchschmerzen	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	4 (3,6)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
Asthenie	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
* nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm				
† Ereignisse, die bei ≥ 10% der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, operationalisiert über MedDRA PT				
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse – Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Verträglichkeit*	Ruxolitinib N = 110	BAT (gesamt) N = 112	BAT (zulassungs- konform) N = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) N = 28
Anämie (SMQ)[†]				
Alle Grade (n, %)	21 (19,1)	4 (3,6)	1 (1,2)	3 (10,7)
Grad 3/4 (n, %)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie (SMQ)[‡]				
Alle Grade (n, %)	9 (8,2)	13 (11,7)	11 (13,3)	2 (7,1)
Grad 3/4 (n, %)	4 (3,6)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0,0)
SUE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutungen (SMQ)				
Alle Grade (n, %)	22 (20,0)	17 (15,3)	12 (14,5)	5 (17,9)
Grad 3/4 (n, %)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE (n, %)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,6)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen (SOC)				
Alle Grade (n, %)	46 (41,8)	41 (36,9)	33 (39,8)	8 (28,6)
Grad 3/4 (n, %)	4 (3,6)	3 (2,7)	2 (2,4)	1 (3,6)
SUE (n, %)	4 (3,6)	4 (3,6)	3 (3,6)	1 (3,6)
Abbruch wegen UE (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
* nach einer medianen Expositionszeit von 34,1 Wochen im Ruxolitinib-Arm der Studie bzw. 34,0 Wochen im BAT-Arm				
[†] der SMQ-Begriff ist „hämatopoetische Erythropenie“				
[‡] der SMQ-Begriff ist „hämatopoetische Thrombozytopenie“				
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ, Standardized MedDRA Query; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis				

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“

Subgruppenanalyse: Primärer Endpunkt	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)	Interaktionstest (p-Wert) [†]
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männer	N = 66	N = 80	0,974
Ansprechen (n, %)	13 (19,7)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	32,6 [2,0 – 539,0]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	19,70 [3,46 – 35,19]		
Frauen	N = 44	N = 32	
Ansprechen (n, %)	10 (22,7)	1 (3,1)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	7,56 [0,92 – 62,12]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	19,60 [-3,21 – 41,00]		
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 60 Jahre	N = 49	N = 54	0,978
Ansprechen (n, %)	10 (20,4)	1 (1,9)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	10,24 [1,45 – 72,07]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	18,56 [-0,90 – 37,00]		
≥ 60 Jahre	N = 61	N = 58	
Ansprechen (n, %)	13 (21,3)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	25,7 [1,6 – 422,6]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	21,31 [3,38 – 38,55]		
Subgruppenanalyse „Hydroxycarbamid-Status“			
Resistenz	N = 51	N = 51	0,977
Ansprechen (n, %)	10 (19,6)	1 (2,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	10,00 [1,33 – 75,28]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	17,65 [-2,71 – 36,95]		
Intoleranz	N = 59	N = 61	
Ansprechen (n, %)	13 (22,0)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	27,9 [1,7 – 459,0]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	22,03 [4,61 – 39,25]		
Subgruppenanalyse „Tastbare Milzlänge zu Studienbeginn“			
< 10 cm	N = 71	N = 67	0,976
Ansprechen (n, %)	19 (26,8)	1 (1,5)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	17,30 [2,47 – 121,43]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	25,27 [8,63 – 40,96]		
≥ 10 cm	N = 37	N = 38	
Ansprechen (n, %)	4 (10,8)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	9,2 [0,5 – 165,8]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	10,81 [-11,92 – 32,45]		

Subgruppenanalyse: Primärer Endpunkt	Ruxolitinib (N = 110)	BAT (N = 112)	Interaktionstest (p-Wert) [†]
Subgruppenanalyse „Hautfarbe“			
Weiß	N = 98	N = 96	0,971
Ansprechen (n, %)	19 (19,4)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	38,2 [2,3 – 624,1]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	19,39 [5,04 – 32,73]		
Nicht-Weiß	N = 12	N = 16	
Ansprechen (n, %)	4 (33,3)	1 (6,3)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	4,74 [0,67 – 33,59]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	27,08 [-11,50 – 60,24]		
Subgruppenanalyse „Land“			
USA	N = 18	N = 17	0,974
Ansprechen (n, %)	4 (22,2)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	8,5 [0,5 – 147,4]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	22,22 [-10,27 – 52,36]		
Andere	N = 92	N = 95	
Ansprechen (n, %)	19 (20,7)	1 (1,1)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	20,78 [2,70 – 160,18]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	19,60 [5,02 – 33,30]		
Subgruppenanalyse „Ethnie“			
Latino	N = 7	N = 6	0,975
Ansprechen (n, %)	3 (42,9)	0 (0,0)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	6,1 [0,4 – 99,1]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	42,86 [-9,14 – 82,12]		
Nicht-Latino	N = 103	N = 106	
Ansprechen (n, %)	20 (19,4)	1 (0,9)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI] [*]	20,29 [2,81 – 146,33]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	18,47 [4,70 – 31,49]		
<p>* Bei Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Auf die Darstellung des Odds Ratios wurde aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe verzichtet.</p> <p>[†] Berechnung mittels logistischer Regression mit der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal als Kovariaten und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal</p> <p>Abkurzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; RR, Risk Ratio</p>			

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“

Subgruppenanalyse: Vollständige hämatologische Remission	Ruxolitinib (N= 110)	BAT (N = 112)	Interaktionstest (p-Wert) [†]
Subgruppenanalyse „Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn“			
Normal	N = 33	N = 37	0,641
Ansprechen (n, %)	13 (39,4)	5 (13,5)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,93 [1,17 – 7,32]		
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	4,21 [1,15 – 16,77]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	26,02 [6,12 – 45,92]		
Anormal*	N = 77	N = 75	
Ansprechen (n, %)	13 (16,9)	5 (6,7)	
RR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,47 [0,94 – 6,50]		
OR: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	2,79 [0,87 – 10,55]		
Differenz: Ruxolitinib vs. BAT [95%-KI]	10,03 [-0,05 – 20,10]		
* d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10 ⁹ /l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10 ⁹ /l			
[†] Berechnung mittels logistischer Regression mit der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal als Kovariaten und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal			
Abkürzungen: BAT, Best Available Therapy; KI, Konfidenzintervall; NA, not applicable; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio			

Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts von Ruxolitinib zu erhalten, wurde für den primären Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“ eine Analyse des Effekts in präspezifizierten Subgruppen durchgeführt (Tabelle 4-64) (58). So wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen dargestellt: Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre), Hydroxycarbamid-Status (Resistenz, Intoleranz), tastbare Milzlänge zu Studienbeginn (< 10 cm, ≥ 10 cm), Hautfarbe (Weiße, Nicht-Weiße), Land (USA, andere) und Ethnie (Latino, Nicht-Latino). Außerdem wurde eine a priori geplante Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ durchgeführt. Die Analyse erfolgte dabei getrennt nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10⁹/l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10⁹/l).

Wie die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt zeigten, war der Vorteil der Ruxolitinib-Therapie gegenüber der Kontrollbehandlung über alle vorab definierten Subkollektive hinweg konsistent (Tabelle 4-64) (58). Dies galt sowohl unabhängig vom Alter oder Geschlecht der Patienten als auch unabhängig von ihrer geographischen Herkunft, ihrer Hautfarbe oder ihrer ethnischen Zugehörigkeit. Auch krankheitsspezifische Faktoren wie das Vorliegen einer Hydroxycarbamid-Resistenz bzw. -Intoleranz oder die

Milzlänge zu Studienbeginn hatten keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie (58;102). Dementsprechend ließen sich auch aus den Ergebnissen der durchgeführten Interaktionstests keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem jeweiligen Subgruppenmerkmal ableiten (Tabelle 4-64).

Auch bei der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ zeigte sich der Vorteil der Ruxolitinib-Therapie in beiden untersuchten Subgruppen (Tabelle 4-65) (58). Aus dem durchgeführten Interaktionstest ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Thrombozyten-/Leukozyten-Status“. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der Behandlungseffekt zugunsten von Ruxolitinib bei allen untersuchten Endpunkten über alle Subkollektive hinweg konsistent war.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie RESPONSE, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid untersucht wurden. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy, BAT). Aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten bestand diese bei 75% der Patienten in einem erneuten Therapieversuch mit Hydroxycarbamid oder – abgesehen von der bedarfsorientierten Durchführung von Phlebotomien sowie der Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin – in keiner gesonderten medikamentösen Therapie, bei 25% der Patienten entschied sich der behandelnde Arzt gemäß den Therapieempfehlungen von Leitlinien für den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der bestehenden Zulassungsindikation. Da keine zugelassenen Behandlungsalternativen existieren, entspricht auch der zulassungsüberschreitende Einsatz verfügbarer Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation aus Sicht der Novartis Pharma GmbH einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen zeigen außerdem, dass die Ergebnisse für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind und die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das Merkmal der Zulassung beeinflusst werden. Auch bei einer restriktiven Auslegung der patientenindividuellen Therapie hinsichtlich des Zulassungsstatus der eingesetzten Therapieoptionen können die Ergebnisse der Gesamtpopulation somit für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib herangezogen werden. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten lassen sich dabei wie folgt zusammenfassen:

Primärer Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße

Der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen sowohl eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit als auch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ aufwiesen, war der primäre Endpunkt der RESPONSE-Studie. Dieses Ziel wurde unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant häufiger erreicht als unter der Vergleichstherapie (20,9% vs. 0,9%;

$p < 0,0001$). Insgesamt konnte bei 77,3% der Patienten im Ruxolitinib-Arm zumindest eine Komponente des primären Endpunkts nachgewiesen werden. Bei der Mehrzahl der Patienten blieb ein im Ruxolitinib-Arm erreichtes Ansprechen außerdem über einen klinisch relevanten Zeitraum stabil. So lag die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen für mindestens 48 Wochen beizubehalten, bei 94%. Auch der Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen, einer der beiden wichtigsten sekundären Endpunkte, war für Ruxolitinib signifikant höher als für die Kontrolle (19,1% vs. 0,9%; $p < 0,0001$). Der Nutzen der Behandlung zeigte sich dabei in allen vorab definierten Subgruppen, unabhängig vom Geschlecht oder Alter der Patienten, ihrer Hautfarbe, Ethnie, dem Hydroxycarbamid-Status oder der Milzgröße zu Studienbeginn.

Im Ruxolitinib-Arm konnte nach 32 Wochen bei 60,0% der Patienten eine **Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit** nachgewiesen werden, während dies nur bei 19,6% der Patienten im Komparator-Arm der Fall war ($p < 0,0001$). Dagegen war die Zahl der Patienten, bei denen eine Aderlass-Therapie durchgeführt werden musste, in der Kontrollgruppe über dreimal so hoch wie in der Ruxolitinib-Gruppe (62,4% vs. 19,8%). Unter der Vergleichstherapie benötigten 20,2% der Patienten sogar mindestens drei Aderlässe, während dies nur auf 2,8% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten zutraf.

Eine **Reduktion des Milzvolumens** um $\geq 35\%$ erreichten 38,2% der Patienten unter Ruxolitinib im Vergleich zu 0,9% der Patienten unter BAT ($p < 0,0001$). Gegenüber dem Ausgangswert konnte im Ruxolitinib-Arm eine mediane Abnahme des Milzvolumens um 32,2% nachgewiesen werden, wohingegen es im Kontrollarm sogar zu einer Zunahme des Milzvolumens um median 2,7% kam. Dabei behielten alle 42 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe ihr Ansprechen bis zum Datenschnitt für die Primäranalyse bei.

Klinisch-hämatologische Ansprechparameter

Einer der beiden wichtigsten Endpunkte der RESPONSE-Studie war der Anteil der Patienten mit einer **vollständigen hämatologischen Remission** nach 32 Wochen (d.h. Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$). Während 23,6% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten alle drei Kriterien erfüllten, traf dies nur auf 8,9% der Patienten unter BAT zu ($p = 0,0028$). Auch der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen ein **klinisch-hämatologisches Ansprechen** basierend auf den Kriterien des European Leukemia Net (ELN) erreicht hatten (d.h. Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und/oder Milzvolumenreduktion $\geq 35\%$, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$), war im Ruxolitinib-Arm signifikant höher als im Vergleichsarm (63,6% vs. 19,6%; $p < 0,0001$).

Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Komplikationen stellen eine der wichtigsten Ursachen für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität dar. Das Auftreten thromboembolischer Ereignisse wurde mit Hilfe der im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhobenen Daten erfasst. Auch hier zeigte sich ein klarer Vorteil der Ruxolitinib-Therapie. So war nach 32 Wochen nur bei einem Patienten (0,9%) im Ruxolitinib-Arm aber bereits bei 6 Patienten (5,4%) im Kontrollarm ein thromboembolisches Ereignis aufgetreten ($p = 0,1200$). Beim Datenschnitt für die Primäranalyse wurde aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit unter Ruxolitinib eine zeitadjustierte Analyse durchgeführt. Während die Zahl der Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Ereignis pro 100 Patientenjahre in der Ruxolitinib-Gruppe nur bei 1,18 lag, ergab sich für den Vergleichsarm eine Inzidenzdichte von 8,24 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Dies entspricht einer signifikanten Senkung der Thromboembolierate unter der Therapie mit Ruxolitinib um 86% (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; $p = 0,0171$).

Linderung der Krankheitssymptomatik

Die mit der Polycythaemia vera assoziierten Symptome bzw. die Linderung der Krankheitssymptomatik unter der Therapie wurde mit Hilfe des **MPN-SAF**-Patiententagebuches erfasst, mit dem über 14 Items die charakteristischen Symptome (Juckreiz, Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand, Müdigkeit, Bauchbeschwerden, Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen, Konzentrationsprobleme, Schwindel, Rötung der Haut, Sehstörungen und Ohrgeräusche) abgefragt und in verschiedenen Summenscores (TSS) zusammengefasst werden. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des alle Items umfassenden TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen war unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant höher als unter der Kontrollbehandlung (48,6% vs. 4,9%; $p < 0,0001$). In der Ruxolitinib-Gruppe konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des TSS-14 nachgewiesen werden, wobei der Rückgang bei median 49,6% lag. Einige Patienten waren sogar vollständig symptomfrei. Im Vergleichsarm kam es hingegen beim überwiegenden Teil der Patienten zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Auch die Ergebnisse zu den Symptomcluster-Scores, die jeweils die Splenomegalie-, Hyperviskositäts- bzw. Zytokin-bedingten Symptome erfassen, bestätigen den Vorteil der Ruxolitinib-Therapie mit signifikant höheren Ansprechraten gegenüber der Kontrollgruppe. Die Verbesserung der Krankheitssymptome unter Ruxolitinib zeigte sich dabei nicht nur bei den Gesamtscores, sondern auch hinsichtlich der untersuchten Einzelsymptome. So konnte bei nahezu allen Einzel-Items eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib nachgewiesen werden.

Als weiteres Instrument zur Erfassung der Krankheitssymptomatik dienten die Symptomskalen des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens. Auch hier konnte unter der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf nahezu alle Symptome eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn festgestellt werden. In der Kontrollgruppe kam es dagegen – wenn überhaupt – nur zu einer minimalen Verbesserung der Werte, häufig wurde sogar eine Verschlechterung beobachtet. Ein signifikanter Vorteil für Ruxolitinib zeigte sich dabei für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung standardisierter Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte zudem, dass die Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des krankhaft erhöhten Hämatokrits, die Reduktion der Splenomegalie und die Verbesserung der Krankheitssymptomatik mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung des subjektiven Empfindens einhergingen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der Lebensqualitätsskalen des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens erhoben, der spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert ist. Unter der Therapie mit Ruxolitinib erfuhren Patienten unter Ruxolitinib über alle Bereiche hinweg eine deutliche Verbesserung gegenüber Studienbeginn, wohingegen Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie meist sogar eine Verschlechterung hinnehmen mussten. Nach 32 Wochen konnte sowohl bei der Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei vier der fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber der Kontrollbehandlung nachgewiesen werden.

Darüber hinaus wurde die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Ruxolitinib durch die mit dem **PGIC**-Fragebogen erhobenen Daten bestätigt, über den die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes gegenüber Behandlungsbeginn aus Sicht des Patienten mit Hilfe einer 7-stufigen Skala bewertet wird („sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“). Nach 32 Wochen schätzten 78,2% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten aber nur 33,0% der BAT-Patienten ihre Verfassung gegenüber Studienbeginn als besser ein. Dabei beschrieben 67,3% der Patienten unter Ruxolitinib aber nur 12,5% der Patienten im Kontrollarm ihren Zustand als „viel besser“ oder „sehr viel besser“. Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung des klinischen Gesamtzustandes dokumentiert wurde, im Kontrollarm deutlich höher (58,9% vs. 7,3%).

Verträglichkeit

Die Ergebnisse der RESPONSE-Studie bestätigen die gute Verträglichkeit von Ruxolitinib, die bereits aus der Anwendung bei Myelofibrose-Patienten sowie aus der initialen Phase-II-Studie bekannt ist. So war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad 3 oder 4) zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Ruxolitinib-Arm nur geringfügig häufiger auf (13,6% vs. 9,0%). Der Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Therapie führte, war mit 6,4% unter Ruxolitinib zwar etwas höher als unter BAT (0,9%), allerdings hatten in der Kontrollgruppe sechs weitere Patienten (5,4%) ihre BAT-Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gewechselt. Insgesamt ähnelt das Sicherheitsprofil von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera dem bei Myelofibrose-Patienten, allerdings traten Anämien und Thrombozytopenien deutlich seltener und wurden in keinem Fall als schwerwiegend eingestuft. Die Inzidenz von Blutungen und Infektionen war im Ruxolitinib-Arm ebenfalls nicht auffallend erhöht. Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme.

Zusammenfassung

Ruxolitinib stellt somit eine gut verträgliche neue Therapieoption dar, die zu einer effizienten Kontrolle des gesteigerten Hämatokrits, einer klinisch relevanten, lang anhaltenden Reduktion der Splenomegalie, einer deutlichen Verminderung der belastenden Krankheitssymptomatik sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führt und das Risiko thromboembolischer Komplikationen signifikant reduziert. Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie RESPONSE für Patienten mit Polycythaemia vera und Unverträglichkeit oder Versagen einer vorangegangenen Hydroxycarbamid-Therapie damit ein therapeutisch bedeutender, beträchtlicher Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet festgesetzt hat.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie RESPONSE, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, bei Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid untersucht wurde. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit Ruxolitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der RESPONSE-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen – sofern verfügbar – vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden (3).

Studienqualität

Insgesamt weist die RESPONSE-Studie eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, allerdings führt eine fehlende Verblindung nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussage-sicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (3;107-109). Darüber hinaus waren alle in die Datenanalyse involvierten Personen bis zum Schluss der Datenbank für die Primäranalyse in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet, so dass bei der Analyse der entsprechenden Endpunkte von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant und die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Parametern beruhen, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden, ist außerdem trotz der fehlenden Verblindung von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen. Darüber hinaus wurden weitere endpunktbezogene Maßnahmen zur Vermeidung möglicher Verzerrungen getroffen. So erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme zudem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Lediglich bei der Erfassung der Krankheitssymptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass die Verblindung einer Studie, in der die Wirksamkeit von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht werden soll, wegen des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten sowie der Möglichkeit zum Therapiewechsel generell nicht durchführbar ist. Die vorgelegten Daten stellen somit die allgemein bestmögliche Evidenz dar, die zum Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib im vorliegenden Indikationsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie generiert werden kann. Darüber hinaus zeigte sich eine hohe Konsistenz in Bezug auf das Ausmaß des klinischen Ansprechens für die verschiedenen Wirksamkeitsendpunkte. Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte deshalb als „hoch“ zu bewerten.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Vor der Einführung von Ruxolitinib war Hydroxycarbamid das einzige Medikament mit einer arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Behandlung der Polycythaemia vera. Für Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid gab es damit keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen (67;127). Mit der Zulassung von Ruxolitinib steht diesen Patienten nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die den erhöhten Hämatokrit kontrolliert, die Splenomegalie vermindert, zu einer signifikanten Reduktion des Thromboembolierisikos führt und erstmals auch eine Verbesserung der Symptomlast und der Lebensqualität bewirkt. Alleine aus dieser Tatsache folgt bereits die therapeutische Bedeutung von Ruxolitinib für die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie RESPONSE, in der die Wirksamkeit von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, bei Patienten

mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid untersucht wurde. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Ruxolitinib aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen sich die Mehrzahl der Studienzentren befanden (Europa, USA, Kanada und Australien), mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen für Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)¹⁹ dabei wie folgt (Tabelle 4-75):

Morbidität

Die Ergebnisse der RESPONSE-Studie belegen für Patienten mit Polycythaemia vera unter der Behandlung mit Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erstmalig eine spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine signifikante Abschwächung schwerwiegender Symptome. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Nutzendimension „Morbidität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

Spürbare Linderung der Erkrankung

Nach 32 Wochen erreichten 60,0% der Patienten im Ruxolitinib-Arm eine **Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit**, während dies nur bei 19,6% der Patienten in der Kontrollgruppe der Fall war ($p < 0,0001$). Dazu konnte bei 38,2% der Patienten unter Ruxolitinib aber nur bei 0,9% der Patienten unter BAT eine klinisch relevante **Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens** um $\geq 35\%$ nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Auch der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen sowohl eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit als auch eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ aufwiesen und damit den primären Endpunkt der Studie erreichten, war unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant höher als unter der Vergleichstherapie (20,9% vs. 0,9%; $p < 0,0001$). Bei der Mehrzahl der Patienten blieb ein solches Ansprechen dabei über einen klinisch bedeutsamen Zeitraum stabil. Wie die Ergebnisse von a priori geplanten Subgruppenanalysen zeigen, war der therapeutische Effekt außerdem über alle Subgruppen hinweg konsistent.

¹⁹ Da noch keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorliegen, entfällt die Darstellung zur Mortalität.

Darüber hinaus belegt die RESPONSE-Studie eine ebenso schnelle wie deutliche **Vermin-
derung der belastenden Krankheitssymptomatik** unter der Behandlung mit Ruxolitinib. Diese wurde mit Hilfe des **MPN-SAF**-Tagebuches erfasst, mit dem die typischen Symptome der Polycythaemia vera (Juckreiz, Völlegefühl/vorzeitiges Sättigungsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand, Müdigkeit, Bauchbeschwerden, Taubheitsgefühl/Kribbeln in Händen/Füßen, Konzentrationsprobleme, Schwindel, Rötung der Haut, Sehstörungen und Ohrgeräusche) abgefragt und in Summenscores (TSS) zusammengefasst werden. In der Ruxolitinib-Gruppe konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des alle Items umfassenden TSS-14 nachgewiesen werden, während es in der Kontrollgruppe meist zu einer mitunter dramatischen Verschlechterung der Symptomatik kam. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS-14 um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen war unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant höher als unter BAT (48,6% vs. 4,9%; $p < 0,0001$). Auch die Auswertung der Symptomcluster-Scores, die jeweils Splenomegalie-, Hyperviskositäts- bzw. Zytokin-bedingte Symptome erfassen, sowie die Ergebnisse zu den Einzel-Items bestätigen die Überlegenheit der Ruxolitinib-Therapie. Zusätzlich wurde die Linderung der Krankheitssymptomatik mittels der Symptomskalen des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens erfasst. Auch hier konnte für Patienten unter der Therapie mit Ruxolitinib in Bezug auf nahezu alle Symptome eine deutliche Verbesserung gegenüber Studienbeginn nachgewiesen werden. Ein signifikanter Vorteil für Ruxolitinib zeigte sich dabei für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit.

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt, stellen sowohl die Splenomegalie und die damit verbundenen Beschwerden als auch die zahlreichen weiteren Symptome der Polycythaemia vera eine für die Patienten bedeutsame Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (67-71;76;128). Insbesondere der mit anderen Medikamenten nur schwer behandelbare aquagene Pruritus, der teilweise sogar als „unerträglich“ beschrieben wird, sowie die dauernde Müdigkeit (Fatigue) werden von den Betroffenen als äußerst belastend empfunden (69;71). Mit der Reduktion der Milzgröße und der Linderung der Krankheitssymptomatik kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib somit zu einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Tatsächlich stellt auch der G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ruxolitinib in der Indikation Myelofibrose fest, dass eine klinisch relevante Abnahme des Milzvolumens, verbunden mit einer Verringerung patientenrelevanter Symptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung darstellt (47). Dazu kommt die Unabhängigkeit von den unangenehmen Phlebotomien, die für die Patienten ebenfalls als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar ist. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA (129) sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ist somit die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** gerechtfertigt.

Abschwächung schwerwiegender Symptome

Beim Datenschnitt für die Primäranalyse konnte außerdem eine signifikante Senkung der Rate **thromboembolischer Ereignisse** unter der Therapie mit Ruxolitinib nachgewiesen werden. So lag die Zahl der Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis pro 100 Patientenjahre in der Ruxolitinib-Gruppe bei 1,18 im Vergleich zu 8,24 in der Kontrollgruppe, was einer signifikanten Senkung der Thromboembolierate um 86% entspricht (IDR = 0,14 [0,03-0,71]; $p = 0,0171$). Dies wird durch die Überlegenheit von Ruxolitinib in Bezug auf die **Normalisierung hämatologischer Parameter** (abgebildet durch die Endpunkte „Vollständige hämatologische Remission“ und „Klinisch-hämatologisches Ansprechen“) bestätigt, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen stehen (14;16;21-23;52-56). Das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen stellt eine der wichtigsten Ursachen für die mit der Polycythaemia vera assoziierte Morbidität und Mortalität dar (16;19). Durch die signifikante Senkung der Thromboembolierate kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib damit zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Nach den Kriterien der AM-NutzenV rechtfertigt dies ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen zeigt außerdem, dass Patienten unter Ruxolitinib über alle Bereiche hinweg eine Verbesserung des subjektiven Befindens erfuhren. So konnte in der Ruxolitinib-Gruppe in Bezug auf alle Subskalen des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn erreicht werden, während es in der Kontrollgruppe meist sogar zu einer Verschlechterung der Werte kam. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ruxolitinib ergab sich dabei sowohl für die Globalskala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“. Auch in der **PGIC**-Bewertung schätzten 78,2% der Patienten unter Ruxolitinib aber nur 33,0% der Patienten unter BAT ihren klinischen Gesamtzustand im Vergleich zu Behandlungsbeginn als besser ein. Dagegen war der Anteil der Patienten, die ihre Verfassung als unverändert oder schlechter beschrieben in der Vergleichsgruppe deutlich höher (58,9% vs. 7,3%). Die Vorteile von Ruxolitinib in der Nutzen-dimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Ruxolitinib. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA (129) ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch hinsichtlich der Kategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ruxolitinib.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der RESPONSE-Studie zeigen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschränkt. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich **keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ruxolitinib**. Insgesamt bestätigt die Sicherheitsanalyse der Studie die gute Verträglichkeit von Ruxolitinib, die bereits aus der jahrelangen Anwendung bei Patienten mit Myelofibrose sowie aus der initialen Phase-I/II-Studie bekannt ist. So war weder die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse noch die Häufigkeit von Grad-3/4-Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Ruxolitinib auffallend erhöht. Lediglich der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war in der Ruxolitinib-Gruppe etwas höher, allerdings hatte in der Kontrollgruppe eine vergleichbare Zahl der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse gewechselt. Insgesamt ähnelt das Sicherheitsprofil dem bei Myelofibrose-Patienten, Anämien und Thrombozytopenien traten jedoch deutlich seltener auf und keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft. Der Zusatznutzen von Ruxolitinib bei der Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera wird somit nicht durch negative Effekte relativiert. Dementsprechend hat der G-BA schon bei der Bewertung von Ruxolitinib in der Indikation Myelofibrose festgestellt, dass die Nebenwirkungen zwar als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar einzustufen sind und deshalb nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen (47;130).

Fazit

Der Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit Polycythaemia vera und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid ergibt sich aus der Phlebotomie-unabhängigen Kontrolle des erhöhten Hämatokrits, dem klinisch bedeutenden, lang anhaltenden Rückgang der pathologischen Milzvergrößerung, der deutlichen Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik in Bezug auf nahezu alle untersuchten Symptome, der signifikanten Senkung des Thromboembolierisikos sowie der nachhaltigen Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allgemein guter Verträglichkeit. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie eine für die Patientinnen und Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung“. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens alternativer Therapiemöglichkeiten ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-75: Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib vs. patientenindividuelle Therapie

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

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰,

²⁰ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

RESPONSE (CINC424B2301)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01243944
- PharmNet.Bund: EudraCT 2010-020807-57
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2010-020807-57
- ICTRP Search Portal: EUCTR2010-020807-57-BE

Studienberichte:

- 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.

Publikationen:

- Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. New England Journal of Medicine. 2015;372(5):426-35.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.1. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. 2013 Nov 28.
- (4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 234. Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ruxolitinib.pdf. 2014 Aug 12.
- (5) Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
- (6) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012 Dec 13.
- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. 2011 Nov 21.
- (8) Ehninger G, Folprecht G, Arnold D. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. 2010 Nov 26.
- (9) Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008 Jul.
- (10) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". 2010.
- (11) Berlin NI. Polycythemia vera. Hematology/oncology clinics of North America. 2003;17(5):1191-210.

- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. Stand: Juni 2014.
- (16) Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-84.
- (17) Adams BD, Baker R, Lopez JA, Spencer S. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2010;24(3):585-602.
- (18) McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(1):101-11.
- (19) Vannucchi AM, Guglielmelli P. JAK2 mutation-related disease and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(5):496-506.
- (20) Rüfer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Med Forum*. 2003;23:1026-33.
- (21) Crisa E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Annals of hematology*. 2010;89(7):691-9.
- (22) 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.
- (23) Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22.
- (24) 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.
- (25) Nordic MPD Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis: Verfügbar unter: http://www.nmpn.org/files/NMPD_guidelines_2009revision_pub.pdf. Stand: April 2009.
- (26) National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment (PDQ®) - Polycythemia vera. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page3>. Stand: August 2014.
- (27) Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemias. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(4):62-8.
- (28) Wijermans PD, van Egmond L, Ypma PF, Schipperus MR, Kerkhoffs J-L, Bohmer LH. Isovolemic Erythrocytapheresis: Fixed Versus Patient Tailored Volume Exchange in Patients with Polycythemia or Hemochromatosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006.
- (29) Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2014;12 Suppl 1:s75-83.
- (30) mpd-netzwerk e.V. Selbsthilfeforum für Betroffene von myeloproliferativen Neoplasien. Polycythaemia vera - Antworten auf häufig gestellte Fragen. Verfügbar unter: http://www.leukaemie-hilfe.de/extern_broschueren.html?&no_cache=1&tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=463. 2008 Dec.
- (31) Deacon B, Abramowitz J. Fear of needles and vasovagal reactions among phlebotomy patients. *Journal of anxiety disorders*. 2006;20(7):946-60.
- (32) Newman BH. Blood donor complications after whole-blood donation. *Current opinion in hematology*. 2004;11(5):339-45.
- (33) Newman BH, Pichette S, Pichette D, Dzaka E. Adverse effects in blood donors after whole-blood donation: a study of 1000 blood donors interviewed 3 weeks after whole-blood donation. *Transfusion*. 2003;43(5):598-603.
- (34) Taylor PC, Dolan G, Ng JP, Paul B, Collin R, Reilly JT. Efficacy of recombinant interferon-alpha (rIFN-alpha) in polycythaemia vera: a study of 17 patients and an analysis of published data. *British journal of haematology*. 1996;92(1):55-9.
- (35) Mascarenhas J, Mesa R, Prchal J, Hoffman R. Optimal therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia can only be determined by the completion of randomized clinical trials. *Haematologica*. 2014;99(6):945-9.

- (36) Dawson MA, Huntly BJP. The Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Polycythaemia Vera. In: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA, editors. Neoplastic Diseases of the Blood: Springer New York; 2013. p. 135-53.
- (37) Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.
- (38) Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;2011:536062.
- (39) Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20):4829-33.
- (40) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81.
- (41) Hensley B, Geyer H, Mesa R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(5):609-17.
- (42) Cunningham SC, Napolitano LM. Splenectomy for massive splenomegaly of polycythemia vera. *American journal of surgery*. 2004;188(1):94-5.
- (43) Geyer H, Mesa RA. Assessing disease burden in patients with classic MPNs. *Best practice & research Clinical haematology*. 2014;27(2):107-19.
- (44) Geyer HL, Scherber R, Dueck AC, Kiladjan JJ, Xiao Z, Slot S, et al. Symptom severity and clinical variables of polycythemia vera patients with splenomegaly, phlebotomy requirements and/or hydroxyurea use: a retrospective evaluation of 1334 patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2014.
- (45) Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009;113(22):5394-400.
- (46) Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andreasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *European journal of haematology*. 2011;86(2):148-55.
- (47) 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.
- (48) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464. 2012 Apr 19.

- (49) Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, Van Vliet HH. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets*. 2004;15(2):67-84.
- (50) Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best practice & research Clinical haematology*. 2006;19(3):617-33.
- (51) Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2013;88(6):507-16.
- (52) Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *British journal of haematology*. 2007;138(3):354-8.
- (53) Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *British journal of haematology*. 2013;160(2):251-4.
- (54) Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood*. 2008;111(7):3383-7.
- (55) Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446-52.
- (56) 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.
- (57) Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 2005;128(3):275-90.
- (58) 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.
- (59) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 149. Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf. 2012 Dec 21.

- (60) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Jahr: 2006 Nr. 10. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärphrophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf. 2006 Jun 30.
- (61) 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). Amended Protocol Version. 2014 Nov 13.
- (62) Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *AmJHematol.* 2008;83(6):491-7.
- (63) Cervantes F, Martinez-Trillos A. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *ExpertOpinPharmacother.* 2013;14(7):873-84.
- (64) Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int JGenMed.* 2014;7:89-101.
- (65) Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *NEnglJMed.* 1999;341(14):1051-62.
- (66) Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005;105(3):973-7.
- (67) 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.
- (68) Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Impact of Myeloproliferative Neoplasms on Patients' Overall Health and Productivity: Results From the MPN LANDMARK SURVEY in the United States. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2014.
- (69) 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.
- (70) 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.
- (71) 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.

- (72) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009 Dec.
- (73) Incyte Corporation. Evidence Dossier Ruxolitinib (INCB018424). Patient Reported Outcome Measurement Strategy - Symptoms of Myelofibrosis. 2011 Mar 17.
- (74) Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JClinOncol*. 2013;31(10):1285-92.
- (75) Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan 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.
- (76) 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.
- (77) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNatlCancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
- (78) Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *QualLife Res*. 2002;11(3):207-21.
- (79) Novartis Pharma GmbH, Incyte Corporation. Consistency of Results Between Patient-Reported Outcomes. Manuskript in Vorbereitung. 2015 Feb 2.
- (80) Incyte Corporation. Evidenz Dossier Ruxolitinib. Patient Reported Outcome Measurement Strategy - Symptoms of Polycythemia Vera. 2012 Jan 30.
- (81) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *JClinOncol*. 1998;16(1):139-44.
- (82) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf. 2013 Feb 13.
- (83) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 200. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 19.

- (84) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Feb 13.
- (85) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf. 2013 May 2.
- (86) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf. 2014 May 8.
- (87) Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, Wiklund I. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. *Pain research and treatment*. 2012;2012:621619.
- (88) Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2012;153(7):1495-503.
- (89) Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2004;27(1):26-35.
- (90) Boomershine CS, Emir B, Wang Y, Zlateva G. Simplifying Fibromyalgia Assessment: The VASFIQ Brief Symptom Scale. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2011;3(5):215-26.
- (91) Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European journal of pain (London, England)*. 2004;8(4):283-91.
- (92) Bestehorn M, Tunder R. AMNOG - Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. *Pharmacoecoon Ger Res Artic*, doi: 10.1007/s40275-013-0002-1. 2013 Aug 14.
- (93) Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365(9454):176-86.
- (94) Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*. 2000;355(9209):1064-9.
- (95) Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *Med JAust*. 2004;180(6):289-91.

- (96) Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *AnnInternMed.* 1992;116(1):78-84.
- (97) Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ.* 2012;344:e1553.
- (98) ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: The RESPONSE Trial. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243944>. Zugriff am 01.12.2014.
- (99) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. 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). Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/>. Zugriff am 01.12.2014.
- (100) EU Clinical Trials Register. 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). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020807-57/IT>. Zugriff am 01.12.2014.
- (101) ICTRP Search Portal. 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). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020807-57-BE>. Zugriff am 01.12.2014.
- (102) Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(5):426-35.
- (103) 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.
- (104) Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leukemia & lymphoma.* 2014.
- (105) 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.

- (106) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-364/AM-RL-VI-Off-label-2014-10-08.pdf>. 2014 Oct 8.
- (107) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 173. Colestilan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.
- (108) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. 2012 Dec 17.
- (109) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pomalidomid. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. 2013 Dec 2.
- (110) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Colestilan. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1930/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_BAnz.pdf. 2014 Feb 20.
- (111) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11.
- (112) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 169. Vandetanib - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2013 Jun 13.
- (113) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 177. Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.
- (114) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 23.

- (115) European Medicines Agency. Draft European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464/II/0016. 2015 Jan 22.
- (116) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 116. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jan 30.
- (117) Harrison C, Mesa R, Ross D, Mead A, Keohane C, Gotlib J, et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *ExpertRevHematol*. 2013;6(5):511-23.
- (118) Verstovsek S, Gotlib J, Gupta V, Atallah E, Mascarenhas J, Quintas-Cardama A, et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes. *OncoTargetsTher*. 2013;7:13-21.
- (119) Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014;120(4):513-20.
- (120) Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *NEnglJMed*. 2010;363(12):1117-27.
- (121) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *NEnglJMed*. 2012;366(9):799-807.
- (122) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013;98(12):1865-71.
- (123) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. Three-year efficacy, overall survival, and safety of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis from the COMFORT-I study. *Haematologica*. 2015.
- (124) Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *NEnglJMed*. 2012;366(9):787-98.
- (125) Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047-53.
- (126) Novartis Pharma GmbH. CINC424A2352: A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-

essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF) - 3.5 year update report. Interim Clinical Study Report. 2014 Mar 27.

- (127) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 25.03.2015.
- (128) 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.
- (129) 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 - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.
- (130) 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/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf. 2013 Mar 7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-77: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.02.2015	
Zeitsegment	1946 to January Week 4 2015/ February 03, 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Zusätzlich: Erweiterung der Suche auf die Begriffe „randomi*, double-blind*, "double blind", doubleblind* im mp-Feld.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ruxolitinib*.mp.	231
2	jakafi*.mp.	16
3	jakavi*.mp.	3
4	incb18424*.mp.	3
5	incb-18424*.mp.	4
6	"incb 18424".mp.	4
7	incb018424*.mp.	196
8	incb-018424*.mp.	2
9	"incb 018424".mp.	2
10	inc424*.mp.	5
11	inc-424*.mp.	0
12	"inc 424".mp.	0
13	1092939-17-7.rn.	0
14	or/1-13	302
15	exp Polycythemia Vera/	5124
16	Polycythemia*.mp.	11921
17	Polycythaemi*.mp.	1929
18	Erythremi*.mp.	415
19	osler-vaquez*.mp.	2
20	erythraemi*.mp.	74
21	erythrocytemi*.mp.	3

22	erythrocythaemi*.mp.	5
23	(osler* and vaquez*).mp.	23
24	(vaquez* and morbus*).mp.	0
25	(vaquez* and disease*).mp.	147
26	(osler* and disease*).mp.	1415
27	or/15-26	14051
28	randomized controlled trial.pt.	382895
29	randomized.mp.	583309
30	placebo.mp.	162554
31	randomi*.mp.	609074
32	double-blind*.mp.	158180
33	"double blind".mp.	155932
34	doubleblind*.mp.	197
35	or/28-34	675477
36	and/14,27,35	13
37	remove duplicates from 36	13

Tabelle 4-78: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.02.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 February 03	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Zusätzlich: Erweiterung der Suche auf die Begriffe „randomi*, double-blind*, "double blind", doubleblind* im mp-Feld.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ruxolitinib/	1092
2	ruxolitinib*.mp.	1108
3	jakafi*.mp.	78
4	jakavi*.mp.	19
5	incb18424*.mp.	27
6	incb-18424*.mp.	65
7	"incb 18424".mp.	65
8	incb018424*.mp.	132
9	incb-018424*.mp.	192

10	"incb 018424".mp.	192
11	inc424*.mp.	27
12	inc-424*.mp.	16
13	"inc 424".mp.	16
14	1092939-17-7.rn.	670
15	or/1-14	1236
16	exp polycythemia vera/	8292
17	Polycythemia*.mp.	15782
18	Polycythaemi*.mp.	2125
19	Erythremi*.mp.	374
20	osler-vaquez*.mp.	1
21	erythraemi*.mp.	43
22	erythrocytemi*.mp.	3
23	erythrocythaemi*.mp.	4
24	(osler* and vaquez*).mp.	18
25	(vaquez* and morbus*).mp.	0
26	(vaquez* and disease*).mp.	134
27	(osler* and disease*).mp.	4620
28	or/16-27	20738
29	random.tw.	943339
30	placebo.mp.	344100
31	double-blind.tw.	153267
32	randomi*.mp.	739360
33	double-blind*.mp.	190080
34	"double blind".mp.	185645
35	doubleblind*.mp.	1861
36	or/29-35	1275731
37	and/15,28,36	128

Tabelle 4-79: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2015
Zeitsegment	2005 to February 2015 (keine Einschränkung)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ruxolitinib*.mp.	0
2	jakafi*.mp.	0
3	jakavi*.mp.	0
4	incb18424*.mp.	1
5	incb-18424*.mp.	0
6	"incb 18424".mp.	0
7	incb018424*.mp.	0
8	incb-018424*.mp.	0
9	"incb 018424".mp.	0
10	inc424*.mp.	0
11	inc-424*.mp.	0
12	"inc 424".mp.	0
13	or/1-12	1

Tabelle 4-80: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2015	
Zeitsegment	February 2015 (keine Einschränkung)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ruxolitinib*.mp.	37
2	jakafi*.mp.	0
3	jakavi*.mp.	0
4	incb18424*.mp.	0
5	incb-18424*.mp.	0
6	"incb 18424".mp.	0
7	incb018424*.mp.	7
8	incb-018424*.mp.	0
9	"incb 018424".mp.	0
10	inc424*.mp.	4
11	inc-424*.mp.	0
12	"inc 424".mp.	0
13	or/1-12	42

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.3 „Studien aus der Suche in Studienregistern“ dokumentiert.

Tabelle 4-81: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.02.2015
Suchstrategie	Search Terms= (ruxolitinib OR jakafi OR jakavi OR incb18424 OR incb-18424 OR incb018424 OR incb-018424 OR inc424 OR inc-424) AND (Polycythemia OR Polycythaemia OR Polycythemia-vera OR Polycythaemia-vera OR erythremia OR erythraemia OR erythremic OR erythraemic OR erythrocytemia OR erythrocythaemia OR osler-vaquez OR morbus-vaquez OR vaquez-disease OR osler-disease OR vaquez-osler-disease)
Treffer	32

Tabelle 4-82: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.02.2015
Suchstrategie	Suche nach: ruxolitinib? In: active substance
Treffer	9

Tabelle 4-83: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.02.2015
Suchstrategie	Search Terms= (ruxolitinib OR jakafi OR jakavi OR incb18424 OR incb-18424 OR incb018424 OR incb-018424 OR inc424 OR inc-424) AND (Polycythemia OR Polycythaemia OR Polycythemia-vera OR Polycythaemia-vera OR erythremia OR erythraemia OR erythremic OR erythraemic OR erythrocytemia OR erythrocythaemia OR osler-vaquez OR morbus-vaquez OR vaquez-disease OR osler-disease OR vaquez-osler-disease OR PV)
Treffer	20

Tabelle 4-84: Suche im ICTRP Search Portal

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.02.2015
Suchstrategie	Search Terms= ruxolitinib OR jakafi OR jakavi OR incb18424 OR incb-18424 OR incb018424 OR incb-018424 OR inc424 OR inc-424 AND Polycythemia OR Polycythaemia OR Polycythemia-vera OR Polycythaemia-vera OR erythremia OR erythraemia OR erythremic OR erythraemic OR erythrocytemia OR erythrocythaemia OR osler-vaquez OR morbus-vaquez OR vaquez-disease OR osler-disease OR vaquez-osler-disease Recruitment status = ALL
Treffer	81 Treffer zu 20 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov

Tabelle 4-85 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT02038036	Ruxolitinib Efficacy and Safety in Patients With HU Resistant or Intolerant Polycythemia Vera vs Best Available Therapy (RESPONSE 2). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02038036 . Abgerufen am 30.09.2014.	Ausschlusskriterium A1 erfüllt.
2	NCT01445769	Alternative Dosing Strategy of Ruxolitinib in Patients With Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01445769 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
3	NCT00726232	Study to Determine the Safety and Efficacy of Ruxolitinib (INCB018424) in Patients With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726232 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
4	NCT01392443	Asian Phase II Study of INC424 in Patients With Primary Myelofibrosis (MF), Post-PV MF or Post-ET MF. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01392443 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
5	NCT01348490	Ruxolitinib (INCB018424) in Subjects With Primary Myelofibrosis, Post Essential Thrombocythemia-myelofibrosis and Post Polycythemia Vera-myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01348490 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
6	NCT01632904	Switch Study From Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms: The Relief Study. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01632904 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E3 und E6 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	NCT01433445	Panobinostat and Ruxolitinib in Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera-myelofibrosis or Post-essential Thrombocythemia-myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01433445 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
8	NCT01969838	Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969838 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
9	NCT00509899	Open Label Ruxolitinib (INCB018424) in Patients With Myelofibrosis and Post Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00509899 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
10	NCT00952289	COntrolled MyeloFibrosis Study With ORal JAK Inhibitor Treatment: The COMFORT-I Trial. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952289 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
11	NCT00934544	Controlled Myelofibrosis Study With Oral Janus-associated Kinase (JAK) Inhibitor Treatment-II: The COMFORT-II Trial. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00934544 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
12	NCT02087059	A Clinical Study of Ruxolitinib in Patients With Primary Myelofibrosis (PM), Post-polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02087059 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
13	NCT01730755	Ruxolitinib for Chuvash Polycythemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730755 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
14	NCT01790295	Ruxolitinib Prior to Transplant in Patients With Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01790295 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
15	NCT01369498	Efficacy and Safety of GS-6624 in Adults With Primary, Post Polycythemia Vera or Post Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01369498 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
16	NCT01493414	INC424 for Patients With Myelofibrosis, Post Polycythemia Myelofibrosis or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01493414 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
17	NCT01558739	Exploratory Phase II Study of INC424 Patients With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post Polycythaemia Myelofibrosis (PPV MF) or Post Essential Thrombocythaemia Myelofibrosis (PET-MF). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01558739 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
18	NCT01340651	Study of Ruxolitinib (INCB018424) Sustained Release Formulation in Myelofibrosis Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01340651 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E5 und E6 nicht erfüllt
19	NCT01981850	A Phase 2 Study Of PRM-151 In Subjects With Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01981850 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
20	NCT01523171	Phase II, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 In Myelofibrosis Patients Previously Treated With Ruxolitinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01523171 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
21	NCT01317875	Study of the JAK Inhibitor Ruxolitinib Administered Orally to Patients With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01317875 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
22	NCT01732445	Ruxolitinib Phosphate and Danazol in Treating Anemia in Patients With Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01732445 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
23	NCT02101268	Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects With Primary Myelofibrosis (MF), Post-polycythemia Vera MF, or Post-essential Thrombocythemia MF. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02101268 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
24	NCT01164163	INCB18424 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumor, Leukemia, or Myeloproliferative Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01164163 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
25	NCT01787552	A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01787552 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
26	NCT01730248	A Study to Find the Maximum Tolerated Dose of the Experimental Combination of the Drugs INC424 and BKM120 in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730248 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
27	NCT01375140	Ruxolitinib and Lenalidomide for Patients With Myelofibrosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01375140 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
28	NCT01594723	A Study of LY2784544 in Participants With Myeloproliferative Neoplasms. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01594723 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
29	NCT02055781	Oral Pacritinib Versus Best Available Therapy to Treat Myelofibrosis With Thrombocytopenia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02055781 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
30	NCT02292446	Expanded Treatment Protocol (ETP) of Ruxolitinib in Patients With Polycythemia Vera Who Are Hydroxyurea Resistant or Intolerant and for Whom no Treatment Alternatives Are Available. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02292446 . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
31	NCT02267278	Ruxolitinib and Pracinostat Combination Therapy for Patients With Myelofibrosis (MF). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02267278 . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Tabelle 4-86 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2013-004816-22	The ReTreatment Trial: A phase II, open-label, single-arm study of re-treating myelofibrosis patients with ruxolitinib/Jakavi after treatment interruption due to loss of response and/or adverse event. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
2	EudraCT 2013-002707-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
3	EudraCT 2013-003583-31	Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant or intolerant (Response 2). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Ausschlusskriterium A1 erfüllt.
4	EudraCT 2012-004023-20	A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
5	EudraCT 2012-002431-29	A Phase-Ib/II Study of Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
6	EudraCT 2009-009858-24	COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment-II. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
7	EudraCT 2010-024473-39	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
8	EudraCT 2014-001309-42	An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of ruxolitinib in patients with Polycythemia Vera who are Hydroxyurea resistant or intolerant and for whom no treatment alternatives are available. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/ . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

EU Clinical Trials Register

Tabelle 4-87 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2011-005279-18	A RandoMised study of best Available therapy versus JAK Inhibition in patients with high risk Polycythaemia Vera or Essential Thrombocythaemia who are resistant or intolerant to HydroxyCarbamide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005279-18 . Abgerufen am 30.09.2014.	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
2	EudraCT 2008-001382-28	A Phase 2, open label, dose regimen ranging clinical study to determine the safety and efficacy of INCB018424 in patients with advanced polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory to hydroxyurea. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001382-28 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	EudraCT 2013-003295-12	Combination Therapy Interferon Alpha + JAK1-2 Inhibitor in The Ph-Negative Chronic Myeloid Neoplasms. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003295-12 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
4	EudraCT 2013-003583-31	Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant or intolerant (Response 2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003583-31 . Abgerufen am 30.09.2014.	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
5	EudraCT 2011-001012-56	A Phase 2 Study of LY2784544 in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001012-56 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
6	EudraCT 2012-002318-37	Polycythemia Vera Symptom Study Evaluating Ruxolitinib Versus Hydroxyurea in a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Patient Reported Outcomes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E3 und E6 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	EudraCT 2011-005066-38	A UK open-label, multicentre, exploratory Phase II study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005066-38 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
8	EudraCT 2010-024473-39	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024473-39 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
9	EudraCT 2013-004816-22	The ReTreatment Trial: A phase II, open-label, single-arm study of re-treating myelofibrosis patients with ruxolitinib/Jakavi after treatment interruption due to loss of response and/or adverse event. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004816-22 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
10	EudraCT 2009-009858-24	COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment-II. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009858-24 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
11	EudraCT 2012-002431-29	A Phase-Ib/II Study of Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002431-29 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
12	EudraCT 2012-002253-30	A phase 2 study of Ruxolitinib in patients with splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasm. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002253-30 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
13	EudraCT 2012-004023-20	A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004023-20 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
14	EudraCT 2013-002707-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002707-33 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
15	EudraCT 2011-005226-21	A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005226-21 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
16	EudraCT 2010-023055-29	A Phase Ib, open-label, dose-finding study of the JAK inhibitor INC424 tablets administered orally to patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) and baseline platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ and $< 100 \times 10^9/L$. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023055-29 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
17	EudraCT 2012-004239-21	A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004239-21 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
18	EudraCT 2014-001309-42	An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of ruxolitinib in patients with Polycythemia Vera who are Hydroxyurea resistant or intolerant and for whom no treatment alternatives are available. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001309-42 . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
19	EudraCT 2013-005007-13	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005007-13 . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt

ICTRP Search Portal

Tabelle 4-88 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	CTRI/2014/09/004975	Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant or intolerant - Response 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/09/004975 . Abgerufen am 30.09.2014.	Ausschlusskriterium A1 erfüllt.
2	EUCTR2013-004816-22-ES	The ReTreatment Trial: A phase II, open-label, single-arm study of re-treating myelofibrosis patients with ruxolitinib/Jakavi after treatment interruption due to loss of response and/or adverse event. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004816-22-ES . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
3	NCT02101268	A Phase 3, Randomized Study To Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects With Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis Who Were Treated With Ruxolitinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02101268 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
4	NCT01969838	A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01969838 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
5	NCT01790295	Exploring the Potential of Dual Kinase JAK 1/2 Inhibitor Ruxolitinib (INC424) With Reduced Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Myelofibrosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01790295 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
6	NCT01632904	Polycythemia Vera Symptom Study Evaluating Ruxolitinib Versus Hydroxyurea in a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Patient Reported Outcomes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01632904 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E3 und E6 nicht erfüllt
7	EUCTR2011-005066-38-GB	A UK open-label, multicentre, exploratory Phase II study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005066-38-GB . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
8	EUCTR2011-005279-18-GB	A RandoMised study of best Available therapy versus JAK Inhibition in patients with high risk Polycythaemia Vera or Essential Thrombocythaemia who are resistant or intolerant to HydroxyCarbamide (MAJIC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005279-18-GB . Abgerufen am 30.09.2014.	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
9	NCT01445769	An Open-label Assessment of an Alternative Dosing Strategy of Ruxolitinib in Patients With Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, and Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01445769 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
10	NCT01392443	A Multinational Open-label Phase II Study of the JAK Inhibitor INC424 in Patients With Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01392443 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
11	NCT01433445	A Phase 1b, Open-label, Multi-center, Single Arm, Dose Finding Study to Assess Safety and Pharmacokinetics of the Oral Combination of Panobinostat and Ruxolitinib in Patients With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera-myelofibrosis (PPV-MF) or Post-essential Thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01433445 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
12	EUCTR2010-024473-39-AT	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024473-39-AT . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
13	NCT01348490	An Open Label Assessment of Safety and Efficacy of Ruxolitinib (INCB018424) in Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post Essential Thrombocythemia-myelofibrosis (PPV-MF) and Post Polycythemia Vera-myelofibrosis (PET-MF) Who Have Platelet Counts of $50 \times 10^9/L$ to $100 \times 10^9/L$. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01348490 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
14	EUCTR2010-023055-29-AT	A Phase Ib, open-label, dose-finding study of the JAK inhibitor INC424 tablets administered orally to patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) and baseline platelet counts = $50 \times 10^9/L$ and $<100 \times 10^9/L$. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023055-29-AT . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
15	EUCTR2009-009858-24-BE	COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment-II - The COMFORT-II Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009858-24-BE . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
16	EUCTR2008-001382-28-IT	A Phase 2, open label, dose regimen ranging clinical study to determine the safety and efficacy of INCB018424 in patients with advanced polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory to hydroxyurea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-001382-28-IT . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
17	NCT00509899	A Phase 1/2, Open-Label Study of the JAK2 Inhibitor INCB018424 Administered Orally to Patients With Primary Myelofibrosis (PMF) and Post Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00509899 . Abgerufen am 30.09.2014.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
18	NCT02292446	Expanded Treatment Protocol (ETP) of Ruxolitinib in Patients With Polycythemia Vera Who Are Hydroxyurea Resistant or Intolerant and for Whom no Treatment Alternatives Are Available. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02292446 . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
19	NCT01730755	Ruxolitinib for Chuvash Polycythemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01730755 . Abgerufen am 04.02.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPONSE (CINC424B2301)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib im Vergleich zu BAT bei Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie Randomisierung der 222 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe (N = 110): Ruxolitinib 10 mg 2x täglich - Kontrollgruppe (N = 112): Best Available Therapy (BAT) nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes <p><u>Screening:</u> Bis zu 3 Wochen (Tag -49 bis -29) Patienten mit einem Milzvolumen von $\geq 450 \text{ cm}^3$ und einem Hämatokrit von 40-45% konnten direkt randomisiert werden</p> <p><u>Prärandomisierung:</u> Bis zu 4 Wochen (Tag -28 bis -1) Geeignete Patienten mit einem Hämatokrit von $< 40\%$ bzw. $> 45\%$ wurden weiter überwacht (Hämatokrit-Kontrollphase); Patienten mit einem Milzvolumen von $\geq 450 \text{ cm}^3$ und einem Hämatokrit von 40-45% innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Visite der Behandlungsphase (Tag 1) wurden randomisiert</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 80 Behandlung mit Ruxolitinib bzw. BAT entsprechend der Randomisierung Ein Cross-over zur Ruxolitinib-Therapie war unter folgenden Bedingungen erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach 32 Wochen: bei Nichterreichen des primären Endpunktes - zu späteren Zeitpunkten: bei anhaltender Phlebotomie-Bedürftigkeit bzw. Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Nadir <p><u>Extensionsphase:</u> Woche 80 bis 256 Im Ruxolitinib-Arm (d.h. auch nach Cross-over aus dem BAT-Arm) Weiterbehandlung bis zu Woche 256 möglich</p> <p><u>Primäre Datenanalyse:</u> Nachdem alle Patienten 48 Wochen behandelt worden waren bzw. die Behandlung abgebrochen hatten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt viermal geändert. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich:</p> <p><u>Amendment 1 vom 23. August 2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nach Studienbeginn (Randomisierung von 30 Patienten) - Revision der folgenden Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • aufgrund der höheren Präzision von Bildgebungsverfahren, muss eine durch Palpation festgestellte Milzvergrößerung (≥ 5 cm unter dem Rippenbogen) durch den Nachweis eines Milzvolumens von ≥ 450 cm³ im MRT bzw. CT bestätigt werden • Streichung des Einschlusskriteriums „Leukozytenzahl $> 15 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl $> 600 \times 10^9/l$“, da Splenomegalie und erhöhter Hämatokrit auch unabhängig von einer Leukozytose bzw. Thrombozytose auftreten können • Ausweitung der Definition von inakzeptablen nicht-hämatologischen Toxizitäten bei Patienten mit Hydroxycarbamid-Intoleranz auf unerwünschte Ereignisse, die zur Therapieunterbrechung bzw. zum Therapieabbruch führen oder Ursache für einen Krankenhausaufenthalt sind • genauere Definition der Phlebotomie-Bedürftigkeit - veränderte Definition des wichtigsten sekundären Endpunkts „Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (in Bezug auf den primären Endpunkt)“: anstelle der ursprünglich geplanten Auswertung 48 Wochen nach dem erstmaligen Erreichen des Ansprechens soll die Analyse 48 Wochen nach der Randomisierung erfolgen, da ein stabiles Ansprechen nach einem Jahr als klinisch relevant anzusehen ist und so bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse Daten für diesen Endpunkt vorliegen; die Analyse 48 Wochen nach dem erstmaligen Erreichen des Ansprechens soll jedoch zusätzlich als sekundärer Endpunkt beibehalten werden - Reduktion der Fallzahl von 300 Patienten auf 200 Patienten aufgrund veränderter Annahmen bezüglich der Ansprechraten für den primären Endpunkt <p><u>Amendment 2 vom 13. April 2012:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nach Studienbeginn (Randomisierung von 96 Patienten) - im Ruxolitinib-Arm der Studie ist nach Beendigung der Behandlungsphase nach 80 Wochen eine Verlängerung der Behandlung um 128 Wochen in der Extensionsphase der Studie möglich, um Langzeitdaten zur Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia vera zu erheben <p><u>Amendment 3 vom 25. Juni 2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nach Abschluss der Rekrutierungsphase aber vor Schluss der Datenbank für die Primäranalyse - Erweiterung des Fensters für MRT/CT-Untersuchungen von ± 7 Tage auf ± 28 Tage, um die Zahl fehlender Messungen zu minimieren und die Vorgehensweise an die in den COMFORT-Studien anzupassen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 4 vom 13. November 2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nach Schluss der Datenbank für die Primäranalyse - Verlängerung der Studiendauer auf 256 Wochen (5 Jahre), um Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ruxolitinib erheben zu können - Ergänzung des Gesamtüberlebens als explorativen Endpunkt, da eine kürzlich veröffentlichte Publikation eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei Patienten nach Versagen von Hydroxycarbamid zeigt (56) und untersucht werden soll, ob ein unter Ruxolitinib erreichtes Therapieansprechen mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist - Ergänzung des Anteils der Patienten mit einem venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignis sowie des transformationsfreien Überlebens als explorative Endpunkte, um den Langzeiteffekt der Therapie mit Ruxolitinib auf das Thrombose- und Transformationsrisiko zu untersuchen - auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung sollen für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie die Einnahme neuer antineoplastischer Medikamente erhoben werden
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) 2. Diagnose einer Polycythaemia vera nach den WHO-Kriterien mindestens 24 Wochen vor Beginn des Screenings 3. Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid (Definition modifiziert nach den ELN-Kriterien aus dem Jahr 2009; (103)): <ul style="list-style-type: none"> - Hydroxycarbamid-Resistenz, d.h. nach 12-wöchiger Therapie mit ≥ 2 g/Tag bzw. der maximal tolerierten Dosis mindestens eines der folgenden Kriterien <ol style="list-style-type: none"> a) Phlebotomie erforderlich, um einen Hämatokrit von $< 45\%$ zu gewährleisten b) Thrombozytenzahl $> 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $> 10 \times 10^9/l$ c) keine Reduktion der Milzgröße um $\geq 50\%$ bei einem Ausgangswert von > 10 cm unter dem Rippenbogen (Palpationsbefund) - Hydroxycarbamid-Intoleranz, definiert durch mindestens eines der beiden folgenden Kriterien <ol style="list-style-type: none"> a) Absolute Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ oder Hämoglobin < 10 g/dl bei der niedrigsten Dosis, die zum Erreichen eines Ansprechens notwendig ist (d.h. Hämatokrit $< 45\%$ ohne Phlebotomie und/oder alle drei folgenden Kriterien: Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$, Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ und Milz nicht tastbar) b) Ulzera an den Beinen oder andere inakzeptable Hydroxycarbamid-bedingte nicht-hämatologische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Toxizitäten (wie z.B. Manifestationen an Haut oder Schleimhäuten, gastrointestinale Symptome, Pneumonitis oder Fieber unabhängig von der Dosierung), definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad 3-4 • unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad 2 für mehr als 1 Woche • dauerhaftes Absetzen der Therapie • Therapieunterbrechung • Krankenhausaufenthalt aufgrund von Toxizität <p>4. Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - mindestens 2 Phlebotomien innerhalb der letzten 24 Wochen vor dem Screening UND - mindestens einer Phlebotomie innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening, wobei die erste und die letzte Phlebotomie innerhalb der letzten 24 Wochen vor dem Screening mindestens 4 Wochen auseinander liegen müssen ODER mindestens einer Phlebotomie innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening und einem Hämatokrit von $\geq 45\%$ während der Screeningphase <p>5. Patienten mit Splenomegalie, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Milz tastbar unter dem Rippenbogen und Bestätigung eines erhöhten Milzvolumens (d.h. $\geq 450 \text{ cm}^3$) durch MRT oder CT - alleiniger Nachweis eines erhöhten Milzvolumens (d.h. $\geq 450 \text{ cm}^3$) durch MRT oder CT, wenn die Milz aufgrund des Körperbaus nicht tastbar ist (z.B. bei Obesitas) <p>6. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$</p> <p>7. Blasten im peripheren Blut 0%</p> <p>8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status ≤ 2</p> <p>9. Stabiles Therapieregime für ≥ 2 Wochen vor dem Screening bzw. ≥ 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Frauen 2. Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden 3. Inadäquate Leber- oder Nierenfunktion: <ul style="list-style-type: none"> - Enzephalopathie \geq Grad 2 nach den Child-Pugh-Kriterien - bekannte Lebererkrankung (z.B. Hepatitis B oder C, Leberzirrhose) - direktes Bilirubin $> 2,0 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal) - Alaninaminotransferase (ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ - Modification of Diet in Renal Disease-estimated Glomerular Filtration Rate (MDRD-eGFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder Notwendigkeit zur Dialyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, die die Absorption von Ruxolitinib signifikant beeinträchtigen könnte (z.B. ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Malabsorptions-Syndrom, Dünndarm-Resektion) 5. Behandlungbedürftige, klinisch signifikante bakterielle, fungale, parasitäre oder virale Infektion 6. Patienten mit bekanntem primären Immundefizienzsyndrom 7. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme einer behandelten zervikalen intraepithelialen Neoplasie oder eines behandelten Plattenepithel- bzw. Basalzellkarzinoms der Haut 8. Patienten mit klinisch signifikanten kardialen Erkrankungen (NYHA Klasse III oder IV) 9. PEG-IFN-α-2a-Therapie innerhalb von 5 Wochen vor dem Screening oder vorangegangene ³²P-Therapie 10. Gleichzeitige Behandlung mit einem potenten systemischen CYP3A4-Inhibitor (Ketoconazol, Clarithromycin, Itraconazol, Nefazodon oder Telithromycin) 11. Gleichzeitige Behandlung mit einer laut Studienprotokoll verbotenen Begleitmedikation 12. Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor 13. Behandlung mit anderen Medikamenten, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden, innerhalb von 30 Tagen (bzw. 5 Halbwertszeiten) vor Studienbeginn 14. Unfähigkeit zur Einwilligungserklärung 15. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, die die Fähigkeit, den Vorgaben des Studienprotokolls zu folgen, beeinträchtigt 16. Patienten mit irgendeiner Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder seine Compliance beeinträchtigen kann
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	92 Zentren in 18 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Russland, Spanien, Thailand, Türkei, UK, Ungarn, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe (N = 110):</u> Ruxolitinib zur oralen Einnahme mit einer Anfangsdosis von 10 mg 2x täglich Bei fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit waren Dosisanpassungen (im Bereich zwischen 5 mg 1x täglich und 25 mg 2x täglich) bzw. Therapieunterbrechungen gemäß dem Studienprotokoll erlaubt.</p> <p><u>Kontrollgruppe (N = 112):</u> Best Available Therapy (BAT): die nach dem Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hydroxycarbamid - Interferon/PEG-Interferon - Anagrelid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - IMiDs, d.h. immunmodulatorische Medikamente wie Thalidomid oder Lenalidomid - Pipobroman - Beobachtung (d.h. Nichtbehandlung mit Ausnahme von Phlebotomien bei geeigneten Patienten) <p>Die Behandlung erfolgte jeweils als Monotherapie, wobei Dosisanpassungen jederzeit möglich waren. Ein Therapiewechsel war nur bei Erfüllung von im Protokoll festgelegten Kriterien für eine Krankheitsprogression bzw. einen Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt.</p> <p>Der Einsatz von ³²P, Busulfan, Chlorambucil oder anderen Medikamenten, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden, war nicht gestattet.</p> <p>Zusätzlich erhielten alle Patienten niedrig dosiertes Aspirin (75-150 mg/Tag) oder – bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Aspirin – eine alternative Substanz zur Thromboseprophylaxe. Außerdem war die Regulation des Hämatokrits mit Hilfe von Phlebotomien während der Behandlungsphase obligatorisch. Eine Phlebotomie sollte nach den Vorgaben des Studienprotokolls jedoch nur durchgeführt werden, wenn ein Hämatokrit von > 45% bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von > 48% vorlag.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Zielkriterium war:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> • Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 (Phlebotomie-Bedürftigkeit definiert als ein Hämatokrit von > 45% bei gleichzeitiger Zunahme um $\geq 3\%$ im Vergleich zur Baseline bzw. ein Hämatokrit von > 48%) • Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen - Rückgang des Milzvolumens im Vergleich zur Baseline gemessen mittels MRT bzw. CT - Auswertung der Aufnahmen durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war <p><u>Die beiden wichtigsten sekundären Zielkriterien waren:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (in Bezug auf den primären Endpunkt) nach 48 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die den primären Endpunkt erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit • Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Nadir • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$ <p>2. Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die alle drei folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> • Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 • Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen • Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ nach 32 Wochen <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien waren:</u></p> <p>1. Anteil der Patienten mit einer stabilen Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 48 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die nach 32 Wochen eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul style="list-style-type: none"> • Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Nadir • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$ <p>2. Anteil der Patienten mit einer stabilen vollständigen hämatologischen Remission a) 48 Wochen nach der Randomisierung bzw. b) 48 Wochen nach dem erstmaligen Erreichen des Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die nach 32 Wochen eine vollständige hämatologische Remission erreicht hatten und bei denen a) bis zu Woche 48 bzw. b) 48 Wochen nach dem erstmaligen Erreichen des Ansprechens keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul style="list-style-type: none"> • erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit • Thrombozytenzahl $> 400 \times 10^9/l$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Leukozytenzahl > 10 x 10⁹/l • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf ≥ 20% für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf ≥ 20% <p>3. Anteil der Patienten mit stabiler Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 48 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die nach 32 Wochen eine Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul style="list-style-type: none"> • erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf ≥ 20% für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf ≥ 20% <p>4. Dauer des Ansprechens in Bezug auf den primären Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit vom erstmaligen Erreichen des primären Endpunkts bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> • erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit • Verlust der Milzvolumenreduktion um ≥ 35% im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um ≥ 25% über den Nadir • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf ≥ 20% für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf ≥ 20% - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten Hämatokrit- bzw. Milzvolumen-Untersuchung <p>5. Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen (Definition modifiziert nach den ELN-Kriterien aus dem Jahr 2009; (39)) klassifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Phlebotomie-Freiheit von Woche 8 bis Woche 32 mit höchstens einer Phlebotomie seit der Randomisierung und vor Woche 8 und/oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$, Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$ und Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline <p>6. Anteil der Patienten mit einem stabilen klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 48 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die nach 32 Wochen ein klinisch-hämatologisches Ansprechen erreicht hatten und bei denen bis zu Woche 48 keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul style="list-style-type: none"> • Verlust des jeweiligen Ansprechens • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$ <p>7. Dauer des klinisch-hämatologischen Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit vom erstmaligen Erreichen des Ansprechens bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> • Verlust des jeweiligen Ansprechens • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$ - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten Milzvolumen-Messung bzw. der letzten hämatologischen Untersuchung <p>8. Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (in Bezug auf den primären Endpunkt) 48 Wochen nach dem erstmaligen Erreichen des Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Responder wurden Patienten klassifiziert, die den primären Endpunkt erreicht hatten und bei denen 48 Wochen nach dem erstmaligen Erreichen des Ansprechens keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: <ul style="list-style-type: none"> • erneute Phlebotomie-Bedürftigkeit • Verlust der Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens um $\geq 25\%$ über den Nadir • Tod durch jedwede Ursache • Übergang in eine Myelofibrose, nachgewiesen durch Knochenmarkbiopsie • Nachweis einer akuten Leukämie, definiert als ein Anstieg der Blasten im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens 2 Wochen bzw. ein Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 20\%$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 3.0 bis 35 Tage nach der letzten Behandlung <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Hämatologische Untersuchungen zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Visite sowie danach bei jeder Studienvisite (d.h. alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen bis Woche 32, dann alle 8 Wochen bis Woche 80 sowie danach alle 16 Wochen)</p> <p>Messung des Milzvolumens durch MRT bzw. CT zum Zeitpunkt der Screening-Visite, nach 16, 32, 48, 64 und 80 Wochen sowie danach alle 32 Wochen</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 200 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 222 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 110 Patienten Ruxolitinib und 112 Patienten BAT)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen. Unter Annahme einer Ansprechrate von 30% in der Interventionsgruppe bzw. 10% in der Kontrollgruppe ergab eine Fallzahl von 200 Patienten (jeweils 100 Patienten in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe) für den Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 eine Power von 94% (Berechnung mit nQuery version 7.0).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems, das ein IVRS/IWRS (Interactive Voice/Web Response System) enthielt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, und auch die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen für die Analyse des Milzvolumens erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, dem die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt war. Außerdem blieben alle in die Datenanalyse involvierten Personen bis zum Schluss der Datenbank für die Primäranalyse in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende Analysepopulationen festgelegt: <ol style="list-style-type: none"> 1. FAS (Full Analysis Set)-Population <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 2. PPS (Per-Protocol Set)-Population <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller Patienten der FAS-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen es zu keiner relevanten Protokollverletzung gekommen war - relevante Protokollverletzungen waren z.B.: <ul style="list-style-type: none"> • keine Diagnose einer Polycythaemia vera • Vorbehandlung mit einer nicht mit den Vorgaben des Studienprotokolls übereinstimmenden Therapie • keine Milzvolumen- bzw. Hämatokrit-Messung im vorgegebenen Zeitfenster • keine Einnahme der korrekten Studienmedikation • Einnahme von weniger als 80% der verordneten Dosis der Studienmedikation • Einnahme von einer nach den Vorgaben des Studienprotokolls verbotenen Medikation 3. Sicherheitspopulation <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten - Patienten der BAT-Gruppe, die keine Behandlung erhielten, wurden ebenfalls in die Auswertung eingeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Ansprechraten mit Hilfe eines exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Hydroxycarbamid-Status (Resistenz oder Intoleranz) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 - Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten oder für die keine Werte vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert (zum Nachweis der Phlebotomie-Freiheit zwischen Woche 8 und Woche 32 war höchstens eine fehlende Hämatokrit-Messung in diesem Zeitraum erlaubt) 2. Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (in Bezug auf den primären Endpunkt) nach 48 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Ansprechraten mit Hilfe eines exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Hydroxycarbamid-Status (Resistenz oder Intoleranz) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 - Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten oder für die keine Werte vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert (zum Nachweis der Phlebotomie-Freiheit bis zu Woche 48 war höchstens eine fehlende Hämatokrit-Messung zwischen Woche 40 und Woche 48 erlaubt) 3. Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Ansprechraten mit Hilfe eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests adjustiert nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl $> 15 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl $> 600 \times 10^9/l$) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 - Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten oder für die keine Werte vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert <p>Die Auswertung aller weiteren (sekundären und explorativen) Endpunkte erfolgte rein deskriptiv. Ein formaler Vergleich zwischen den Behandlungsarmen war nicht geplant.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Zur Überprüfung der Konsistenz des Behandlungseffekts wurden für den primären Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“ Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden jeweils die Ansprechraten in den Behandlungsgruppen angegeben und die Differenz der Ansprechraten zwischen den Gruppen sowie die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet.</p> <p>Die Analyse des Zielkriteriums erfolgte dabei getrennt in folgenden a priori definierten Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tastbare Milzlänge zu Studienbeginn ($< 10 \text{ cm}$, $\geq 10 \text{ cm}$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) - Hydroxycarbamid-Status (Resistenz, Intoleranz) - Land (USA, andere) - Hautfarbe (Weiße, Nicht-Weiße) - Ethnie (Latino, Nicht-Latino) <p>Außerdem wurde eine a priori geplante Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ durchgeführt. Die Analyse erfolgte dabei getrennt nach Thrombozyten-/Leukozyten-Status (normal vs. anormal, d.h. Leukozytenzahl > 15 x 10⁹/l und/oder Thrombozytenzahl > 600 x 10⁹/l).</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden der primäre Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milz Volumens um ≥ 35% nach 32 Wochen“, die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte „Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (in Bezug auf den primären Endpunkt) nach 48 Wochen“ und „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ sowie einige weitere Endpunkte auch anhand der PPS-Population ausgewertet.</p> <p><u>Adjustierung für multiples Testen:</u></p> <p>Für die Auswertung des primären Endpunkts „Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35% nach 32 Wochen“ sowie der beiden wichtigsten sekundären Endpunkte „Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (in Bezug auf den primären Endpunkt) nach 48 Wochen“ und „Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ wurde die FWER (familywise error rate) auf einem Gesamtniveau von 0,05 kontrolliert. So wurden die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt ausgewertet (Adjustierung für multiples Testen mit Hilfe der Hochberg-Prozedur).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	<ul style="list-style-type: none"> a) Anzahl der randomisierten Patienten <ul style="list-style-type: none"> - Ruxolitinib: n = 110 - BAT: n = 112 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - Ruxolitinib: n = 110 - BAT: n = 111 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden	<ul style="list-style-type: none"> - Ruxolitinib: n = 110 - BAT: n = 112
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Die primäre Datenanalyse fand am 15. Januar 2014 statt, nachdem alle Patienten 48 Wochen behandelt worden waren.</p> <p>Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der Analyse beendet hatten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ruxolitinib: 17 von 110 (15,5%) <ul style="list-style-type: none"> - unerwünschtes Ereignis: n = 4 - unzureichende Wirksamkeit: n = 0 - Krankheitsprogression: n = 5 - Entscheidung des Patienten: n = 6 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 2 2. BAT: 108 von 112 (96,4%) <ul style="list-style-type: none"> - unerwünschtes Ereignis: n = 2 - unzureichende Wirksamkeit: n = 98 - Krankheitsprogression: n = 1 - Entscheidung des Patienten: n = 5 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen 27. Oktober 2010 und 13. Februar 2013. Die primäre Datenanalyse fand am 15. Januar 2014 statt, nachdem alle Patienten 48 Wochen behandelt worden waren. Weitere Datenschnitte sind geplant, nachdem alle Patienten 80 Wochen bzw. 208 Wochen behandelt worden sind. Die geplante Studiendauer beträgt 256 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch und wird voraussichtlich im Januar 2019 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

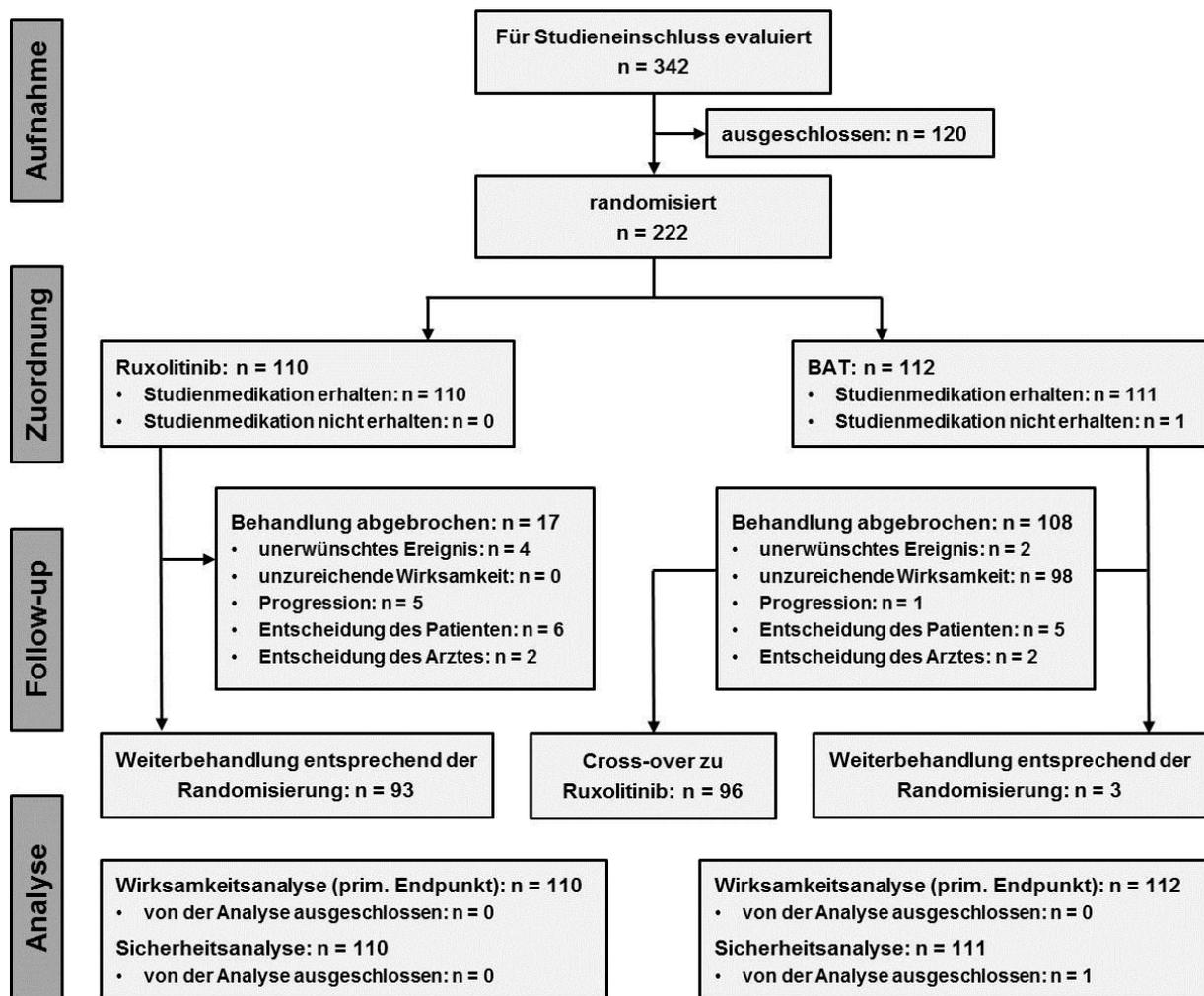


Abbildung 4-13: Flow-Chart zum Patientenfluss in der RESPONSE-Studie (Primäranalyse)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPONSE

Studie: RESPONSE (CINC424B2301)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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.	(58)
Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. New England Journal of Medicine. 2015;372(5):426-35.	(102)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (58;102).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (58). Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (58). Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die RESPONSE-Studie als „niedrig“ eingestuft, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (3;107-109). Darüber hinaus waren alle in die Datenanalyse involvierten Personen bis zum Schluss der Datenbank für die Primäranalyse in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße – Dauer des Ansprechens“ als „niedrig“ eingestuft, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit nach 32 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit – Dauer des Ansprechens“ als „niedrig“ eingestuft, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen für die Analyse des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da das Milzvolumen durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Reduktion der Milzgröße – Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen für die Analyse des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße – Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da das Milzvolumen durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen für die Analyse des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da das Milzvolumen durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Reduktion der Milzgröße – Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen für die Analyse des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Reduktion der Milzgröße – Dauer des Ansprechens“ als „niedrig“ eingestuft, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da das Milzvolumen durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Vollständige hämatologische Remission – Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission – Anteil der Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission nach 32 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Vollständige hämatologische Remission – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Vollständige hämatologische Remission – Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Vollständige hämatologische Remission – Dauer des Ansprechens“ als „niedrig“ eingestuft, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus war das Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Klinisch-hämatologisches Ansprechen – Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen – Anteil der Patienten mit einem klinisch-hämatologischen Ansprechen nach 32 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Klinisch-hämatologisches Ansprechen – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen – Anteil der Patienten mit einem stabilen Ansprechen nach 48 Wochen“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Klinisch-hämatologisches Ansprechen – Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Allerdings erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluß aller Patienten) nicht sinnvoll wäre. Die Frage nach der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit nicht zutreffend.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch-hämatologisches Ansprechen – Dauer des Ansprechens“ als „niedrig“ eingestuft, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt durch klar definierte Parameter erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zur Bestimmung des Milzvolumens durch einen unabhängigen, zentralen Reviewer, der in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet war, und auch dem Personal, das die hämatologischen Untersuchungen durchführte, war die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt. Um den subjektiv gesteuerten Einsatz von Phlebotomien in den beiden Behandlungsarmen zu verhindern, war die Durchführung dieser Therapiemaßnahme außerdem nur bei Erfüllung von spezifischen im Protokoll definierten Kriterien für das Vorliegen einer Phlebotomie-Bedürftigkeit erlaubt. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Thromboembolische Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszugehen.

Endpunkt: Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ nach 32 Wochen“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) – Absolute/prozentuale Veränderung des TSS sowie der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) – Absolute/prozentuale Veränderung des TSS sowie der Einzelsymptome des MPN-SAF gegenüber Studienbeginn nach 32 Wochen“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC) – Patient Global Impression of Change zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGIC) – Patient Global Impression of Change zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten“ als „hoch“ eingestuft, da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116).

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116).

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116).

Endpunkt: Verträglichkeit – Häufige unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Häufige unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Einzeltherapien im Kontrollarm der Studie mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich. Die Art der Studienmedikation war sowohl Patienten als auch Prüfern bekannt (58).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (110 der 110 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 111 der 112 Patienten in der BAT-Gruppe) (58).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ als „niedrig“ eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des Einsatzes verschiedener Medikamente im Kontrollarm der Studie war eine Verblindung von Patienten und Behandlern zwar nicht durchführbar, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (116).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
