

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

3. Januar 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V
und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 145**

Ruxolitinib

veröffentlicht am 17. Dezember 2012

Vorgangsnummer 2012-09-15-D-032

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Therapie von Patienten mit Myelofibrose
 3. 2. Ruxolitinib
 3. 2. 1. Grundlagen
 3. 2. 2. Nutzen für den Patienten
 3. 2. 3. Schaden für den Patienten
4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens
 4. 3. Häufigkeit der Erkrankung
 4. 4. Redaktionelle Anmerkung
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Ruxolitinib wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Ruxolitinib und die Berechnungen des IQWiG zu Patientenzahl und Kosten sind detailliert und Methoden-orientiert durchgeführt. Dem Antrag des

pharmazeutischen Unternehmers, dass die für einen beträchtlichen Zusatznutzen notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind, wird in dem Bericht nicht widersprochen. Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Myelofibrose und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Ruxolitinib ist ein effektives Medikament zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder anderer krankheitsbedingter Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie bzw. nach Polycythaemia Vera. Symptomatik und Ansprechen bestimmen Indikation und Dauer der Therapie.
- Die spezifischen unerwünschten Ereignisse von Ruxolitinib überlagern sich mit Myelofibrose-bedingten Komplikationen. Schwere Nebenwirkungen sind durch geeignete Maßnahmen überwacht- und behandelbar.
- Mangels umfassender und flächendeckender Register ist die Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland nicht exakt zu bestimmen.
- Der Bericht des G-BA hat redaktionelle Defizite. U. a. wird der bei diesem Krankheitsbild wichtige Begriff der Thrombozythämie/Thrombozytämie wiederholt falsch verwendet.

2. Einleitung

Myelofibrose ist eine seltene hämatologische Erkrankung, bei der das normale blutbildende Knochenmark durch bindegewebige Strukturen ersetzt wird. Myelofibrose kann primär oder sekundär bei verschiedenen Neoplasien aus der Gruppe der Chronischen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) auftreten [1]. Mögliche Ursachen sind die Primäre Myelofibrose (PMF) oder späte Stadien von Polycythaemia vera (PV) oder Essenzieller Thrombozythämie (ET).

Das klinische Bild ist charakterisiert durch die ineffektive Hämatopoese mit verminderter Bildung der drei Blutreihen (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten), Allgemeinsymptome und Beeinträchtigungen durch kompensatorische und neoplastische Blutbildung außerhalb des Knochenmarks. Diese findet vor allem in der Milz und – weniger ausgeprägt – in der Leber statt. In fortgeschrittenen Stadien kann die vergrößerte Milz mehr als die Hälfte des Bauchraums einnehmen mit symptomatischer Verdrängung anderer Organe.

Die Gruppe der Chronischen Myeloproliferativen Neoplasien ist klinisch und biologisch heterogen. Ein gemeinsames pathogenetisches Merkmal ist die Fehlregulation des JAK/STAT Signalübertragungswegs. Dies kann durch eine Mutation von JAK2 verursacht. Die häufigste dieser Mutationen $JAK2^{V617F}$ wird bei mehr als 95% der Patienten mit Polycythaemia vera und bei etwa der Hälfte von Patienten mit Primärer Myelofibrose und Essenzieller Thrombozythämie nachgewiesen.

3. Stand des Wissens

3.1. Therapie von Patienten mit Myelofibrose

Der Krankheitsverlauf ist chronisch. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie empfiehlt, dass Patienten mit einem nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) kalkulierten Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko 1-Profil ohne klinische Probleme aufgrund der relativ guten Prognose einer abwartenden Strategie (Watch & Wait) zugeführt oder in ein entsprechendes Studienkonzept aufgenommen werden. Patienten mit Intermediärrisiko 2- oder Hochrisiko-Profil und Patienten mit symptomatischem

Intermediärrisiko 1-Profil, die nicht einer kurativen allogenen Stammzell-transplantation zugeführt werden können, sollten problemorientiert palliativ oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden [2].

Die allogene Stammzelltransplantation von einem HLA-kompatiblen Spender ist die einzige kurative Therapieoption. Die bisher verfügbare, medikamentöse Therapie ist nicht sehr wirksam. Sie zielt auf die myeloproliferative Grundkrankheit. Eingesetzt werden Medikamente der Chemotherapie (Hydroxyurea, Cytarabin), Immunmodulatoren (Interferon alpha, Lenalidomid, Thalidomid), Hormone (Androgene, Glukokortikoide, Erythropoetin) und andere. In Deutschland ist keines dieser Medikament für die Therapie der Myelofibrose zugelassen. Weitere, rein Symptom-orientierte Therapieoptionen sind die Bestrahlung der Milz und die Splenektomie.

3. 2. Ruxolitinib

3. 2. 1. Grundlagen

Ruxolitinib ist die erste klinisch verfügbare Substanz, die gezielt in den JAK/STAT-Signalübertragungsweg eingreift. Es ist ein wirksamer Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Als Klasse I-Inhibitor hemmt Ruxolitinib die Aktivierung von JAK2, unabhängig vom Mutationsstatus. Ruxolitinib wurde im November 2011 unter dem Namen Jakafi® von der FDA und im August 2012 unter dem Namen Jakavi® von der EMA jeweils im Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Indikation ist die Behandlung von Erwachsenen mit Myelofibrose und Splenomegalie oder anderen Krankheitssymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen oder Gewichtsverlust. Ruxolitinib wird oral appliziert.

3. 2. 2. Nutzen für den Patienten

Der potenzielle Nutzen für Myelofibrose-Patienten wurde in zwei Phase III-Studien, COMFORT-I und COMFORT-II, getestet [3, 4].

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ² (HR ³)	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)
COMFORT-I	PMF (hohes, intermediäres Risiko), Post-PV MF ⁶ Post-ET MF ⁶	Placebo	Rux ⁷	309	0,7 vs 41,9 ⁸ p < 0,001	5,3 vs 45,9 ⁹ p < 0,001	0,58 ¹⁰ p = 0,028
COMFORT-II	PMF (hohes, intermediäres Risiko), Post-PV MF Post-ET MF	andere Therapie ⁷	Rux	244 (2:1 randomisiert)	0 vs 28 p < 0,001	-0,9 vs 11,3 ¹¹	0,52 (0,53 – 1,00)

¹ N – Anzahl Patienten; ² Reduktion der Milzgröße – definiert als $\geq 35\%$ nach 24 Wochen; ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Symptome – unterschiedliche Mess-Instrumente in den beiden Studien; ⁵ ÜL – Überlebensrate nach 104 Wochen; ⁶ PMF – Primäre Myelofibrose, Post-PV MF – sekundäre Myelofibrose nach Polycythaemia

Vera, Post-ET MV – sekundäre Myelofibrose nach Essenzieller Thrombozythämie; ⁷Therapie: Rux - Ruxolitinib, andere Therapie - Therapie nach Wahl der behandelnden Ärzte; ⁸ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode**; ⁹ Score aller belastenden Symptome; ¹⁰ **Hazard Ratio für Neue Therapie, ggf. mit Konfidenzintervall**; ¹¹ FACT-Lym Score;

In beiden Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion der Milzgröße und zu einem signifikanten Rückgang krankheitsbedingter Symptome. Ruxolitinib hatte keinen signifikanten Einfluss auf andere Krankheitsmanifestationen wie den Grad der Fibrose im Knochenmark, den prozentualen Anteil des neoplastischen Zellklons oder die Zahl von Blasten im peripheren Blut [5]. Später durchgeführte, aktuell vorgestellte Auswertungen der Überlebenszeit zeigen für die COMFORT-I und COMFORT-II Studien Verbesserungen der Überlebensraten nach 2 Jahren für Patienten im Ruxolitinib-Arm [6, 7]. Dieser Parameter war nicht das primäre Studienziel und ist klinisch nicht das primäre Behandlungsziel.

Methodisch ist die in der COMFORT-II-Studie verwendete Kaplan-Meier-Methode für die Erfassung der Dynamik des Ansprechens (Zeit zur Reduktion des Milzvolumens um $\leq 35\%$) zu kritisieren, da dieser Parameter durch konkurrierende Ereignisse (Progression, Tod, Verlassen der Studie, etc.) beeinflusst wird. Besser wäre die Verwendung der „Competing Risk“ Methode gewesen. Da der Unterschied der Milzgrößenreduktion zwischen Ruxolitinib und dem Vergleichsarm jedoch erheblich ist, spielt dieses methodische Problem bei der Nutzenbewertung keine Rolle.

3. 2. 3. Schaden für den Patienten

Die Therapie mit Ruxolitinib ist subjektiv gut verträglich. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse war in der COMFORT-I Studie gleich zwischen der **Verum-** und der **Placebo-**Gruppe (11,0 vs 10,6%), bzw. zwischen der **Verum-** und der anderen Therapiegruppe (8 vs 5%) in der COMFORT-II Studie. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Placebo-kontrollierten COMFORT-I Studie auftraten, waren Anämie (45,2 vs 19,2%), Thrombozytopenie (12,9 vs 1,3%), Neutropenie (7,1 vs 2,0%), und Fatigue (5,2 vs 6,6%). Die im Vordergrund stehenden, hämatologischen Nebenwirkungen überlagern sich mit den krankheitsbedingten Veränderungen des Blutbilds, sind Gegenstand der bei diesen Patienten regelmäßig durchgeführten Blutbilder, und sind beherrschbar.

Das Zielkriterium „Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in der COMFORT-II-Studie ist nur eingeschränkt bewertbar, da in dem heterogenen Vergleichsarm z.T. regelhaft Dosisanpassungen aufgrund von Blutbildveränderungen vorgenommen werden müssen (z.B. Dosisanpassung von Hydroxyurea). Insofern ist die Dosisanpassung häufig Standard und deshalb nicht als negatives Zielkriterium zu beurteilen.

Die Beobachtungszeiten sind zu kurz für eine abschließende Bewertung von Langzeittoxizität. Die eigenen Erfahrungen in Deutschland und aktuell vorgestellte Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien zeigen die hohe Relevanz langfristiger Pharmakovigilanz. Bisher gibt es keinen Hinweis auf unerwartete Langzeittoxizität. In einer gerade auf dem ASH vorgestellten Nachbeobachtungsanalyse der COMFORT I Studie sank der Anteil jener Patienten, die anfangs unter Ruxolitinib Erythrozyten-Transfusionen erhielten über die Zeit auf Placeboarm ähnliche Werte ab, so dass zumindest bei einem Teil der mit Ruxolitinib behandelten Patienten die Therapie-induzierte Anämie reversibel scheint. Andererseits sind in Einzelfällen schwerwiegende Krankheitsbilder nach komplettem

Absetzen der Substanz beobachtet worden. Auch diese Absetzphänomene (withdrawal symptoms) sollten Gegenstand zukünftiger klinischer Untersuchungen sein.

4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib

Aufgrund des Status von Ruxolitinib als neuem Wirkstoff für ein seltenes Leiden wurden die Daten zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens vom G-BA zusammengestellt. Das IQWiG wurde mit der Bewertung der Zahl von GKV-Patienten und den Kosten der Therapie für die gesetzlichen Krankenkassen beauftragt.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Bestimmung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht Gegenstand des Verfahrens bei neuen Wirkstoffen für seltene Leiden. Es ist jedoch festzustellen, dass die in den COMFORT-I und –II Studien gewählten Vergleichsarme dem Stand des Wissens entsprechen. Es gibt in Deutschland keine zugelassenen Wirkstoffe für die Therapie von Patienten mit Myelofibrose. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie empfiehlt Hydroxurea als Standardtherapie [2]. 66% der Patienten in den beiden Zulassungsstudien waren mit diesem Medikament bereits vorbehandelt.

Im G-BA Bericht wird die fehlende Verblindung in der COMFORT-II Studie kritisiert (3.2.2. weitere Endpunkte: Lebensqualität, Seite 55 und 56). Ruxolitinib wird oral appliziert. Da die Vergleichstherapie auch intravenös, intramuskulär bzw. subkutan zu applizierende Medikamente enthielt, ist dieser Kritikpunkt nicht nachvollziehbar.

4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA Bericht listet sehr detailliert den Einfluss von Ruxolitinib auf die Milzgröße, vor allem aber auf krankheitsbedingte Symptome und andere Parameter der Lebensqualität auf. Der G-BA Bericht macht dankenswerterweise deutlich, wie wichtig der positive Einfluss von Ruxolitinib auf Symptome und Allgemeinbefinden der Patienten ist. Die COMFORT-I und –II Studien sind ein gutes Beispiel für die Argumentation der letzten Jahre, dass es gerade in der Therapie von über Jahre chronisch verlaufenden Erkrankungen nicht nur um eine Verlängerung der Überlebenszeit, sondern wesentlich um eine Verbesserung der Lebensqualität geht.

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens, da die dafür notwendigen Grundvoraussetzungen grundsätzlich erfüllt sind. Der G-BA Bericht widerspricht diesem Antrag nicht (Abschnitt 2.7, Seite 50).

4. 3. Häufigkeit der Erkrankung

Exakte Daten zur Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland liegen nicht vor. Basierend auf europäischen Schätzungen geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Zielpopulation von 1.485, das IQWiG auf derselben Datenbasis von 1.880 Patienten aus. Die Differenz resultiert aus einer unterschiedlichen Bewertung von Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für die Therapie mit Ruxolitinib qualifizieren.

Ruxolitinib sollte nicht bei Patienten mit einer Thrombozytopenie $<50.000/\mu\text{l}$ bzw. einer Neutropenie von $< 500/\mu\text{l}$ eingesetzt werden. Da diese Zytopenien krankheitsbedingt auftreten, können sie als Kontraindikation persistieren. Damit wird die Zahl von mit Ruxolitinib behandelbaren Patienten reduziert und entsprechen eher den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers.

Zukünftig kann es zu einer Erweiterung der Indikation kommen. Sowohl für die COMFORT I- als auch die COMFORT II-Studie mussten die Patienten Thrombozytenzahlen >100.000 / μ l für den Studieneinschluss haben. Jetzt gibt es erste Sicherheitsdaten für die Ruxolitinib-Therapie von Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und 100.000, die die behandelnden Ärzte zur Behandlung symptomatischer Patienten mit Thrombozytopenie nutzen können [8].

Informationen über bisherige Verordnungen aus dem Datenbestand der gesetzlichen Krankenkassen könnten zur Klärung der Zahlen beitragen.

4. 4. Redaktionelle Bearbeitung

Der G-BA Bericht enthält eine Reihe orthographischer, grammatikalischer und auch inhaltlicher Fehler. Exemplarisch wird wiederholt die ‚Thrombozytämie‘ im Zusammenhang mit unerwünschten Wirkungen von Ruxolitinib erwähnt, oft gemeinsam mit Anämie. Wahrscheinlich ist in den jeweiligen Zusammenhängen ‚Thrombozytopenie‘ und nicht ‚Thrombozythämie‘ gemeint. Wir möchten davon ausgehen, dass es sich hierbei um redaktionelle Mängel handelt.

5. Literatur

1. Lengfelder E, Petrides PE, Griebshammer M: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe>
2. Griebshammer M, Petrides PE, Lengfelder E: Primäre Myelofibrose (PMF). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>
3. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al.: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 366: 787-798, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
5. Contantinescu SN, Vainchenker W: Small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms: are we aiming for the right targets? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:553-560, 2012. DOI: [10.1182/asheducation-2012.1.553](https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.553)
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Long-term outcome of ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: durable reductions in spleen volume, improvements in quality of life, and overall survival advantage in COMFORT-I. Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 800, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/800?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=verstovsek&andorexacttitle=&andorexacttitleabs=and&fulltext=800&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>
7. Cervantes F, Kiladjian JJ, Niederwieser D: Long-term safety, efficacy, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF). Blood (ASH Annual Abstracts) 120:Abstract 801, 2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/801?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=Cervantes&andorexacttitle=&andorexacttitleabs=a>

[nd&fulltext=801&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevanc
e&resourcetype=HWCIT](#)

8. Talpaz M, Paquette R, Afrin L et al.: Efficacy, Hematologic Effects, and Dose of Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients with Low Starting Platelet Counts (50–100 x 10⁹/L): A Comparison to Patients with Normal or High Starting Platelet Counts. Blood (ASH Annual Abstracts)120:Abstract 176, 2012.
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/176?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Ruxolitinib+Talpaz&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=120&issue=21&resourcetype=HWCIT>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Griebhammer (Klinik für Hämatologie / Onkologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden), Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere II, Abteilung Hämatologie / Onkologie, Jena), Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV (Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Aachen), Prof. Dr. Philip le Coutre (Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin) und Prof. Dr. Petro E. Petrides (Hämatologisch/Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München) erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister