

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. September 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Ruxolitinib (neue Bewertung)

veröffentlicht am 15. August 2014

Vorgangsnummer 2014-05-15-D-108

IQWiG Bericht Nr. 234

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib (Jakavi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Symptomatik
 4. 3. 2. 2. Milzgröße
 4. 3. 3. Lebensqualität / Patient – Reported – Outcome
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erste frühe Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Patienten mit symptomatischer Primärer Myelofibrose (PMF) oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie (ET) bzw. nach Polycythaemia Vera (PV) war im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der G-BA hatte damals einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Der Umsatz des Medikamentes hat inzwischen die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Das IQWiG hat in seinem Bericht Berechnungen zu einigen Daten für eine der beiden

Zulassungsstudien (COMFORT-I) durchgeführt und sieht den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Mit COMFORT-I und –II liegen zwei randomisierte Studien mit gleichgerichteten Ergebnissen vor. In COMFORT-I wurde Ruxolitinib gegen Placebo, in COMFORT-II gegen die bestverfügbare Therapie getestet. Beide Kontrollarme sind aus medizinischer Sicht für den Vergleich geeignet. Das Design der COMFORT-II-Studie kommt der Behandlungssituation in Deutschland sehr nahe.
- Die Daten zur Effektivität von Ruxolitinib haben sich seit der ersten Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Ruxolitinib ist ein effektives Medikament zur Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und anderer Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose oder mit Myelofibrose nach Essentieller Thrombozythämie bzw. nach Polycythaemia Vera.
- Die signifikante Verbesserung der Überlebensrate hat sich bei längerer Nachbeobachtungszeit bestätigt.
- Ruxolitinib ist gut verträglich. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht häufig. Die Nebenwirkungen sind im Wesentlichen hämatologisch und eine erhöhte Infektionsrate. Sie sind durch geeignete Maßnahmen überwacht- und behandelbar. Unerwartete Langzeitnebenwirkungen haben sich bisher nicht gezeigt.
- Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Verfahren des G-BA zu Medikamenten der Hämatologie und/oder Onkologie war die bisherige Festlegung eines geringen Zusatznutzens für Ruxolitinib ungünstig und wurde dem Nutzen des Medikamentes nicht gerecht. Die gleichgerichteten Ergebnisse in zwei randomisierten Studien sind ein Beleg für die Wirksamkeit.

2. Einleitung

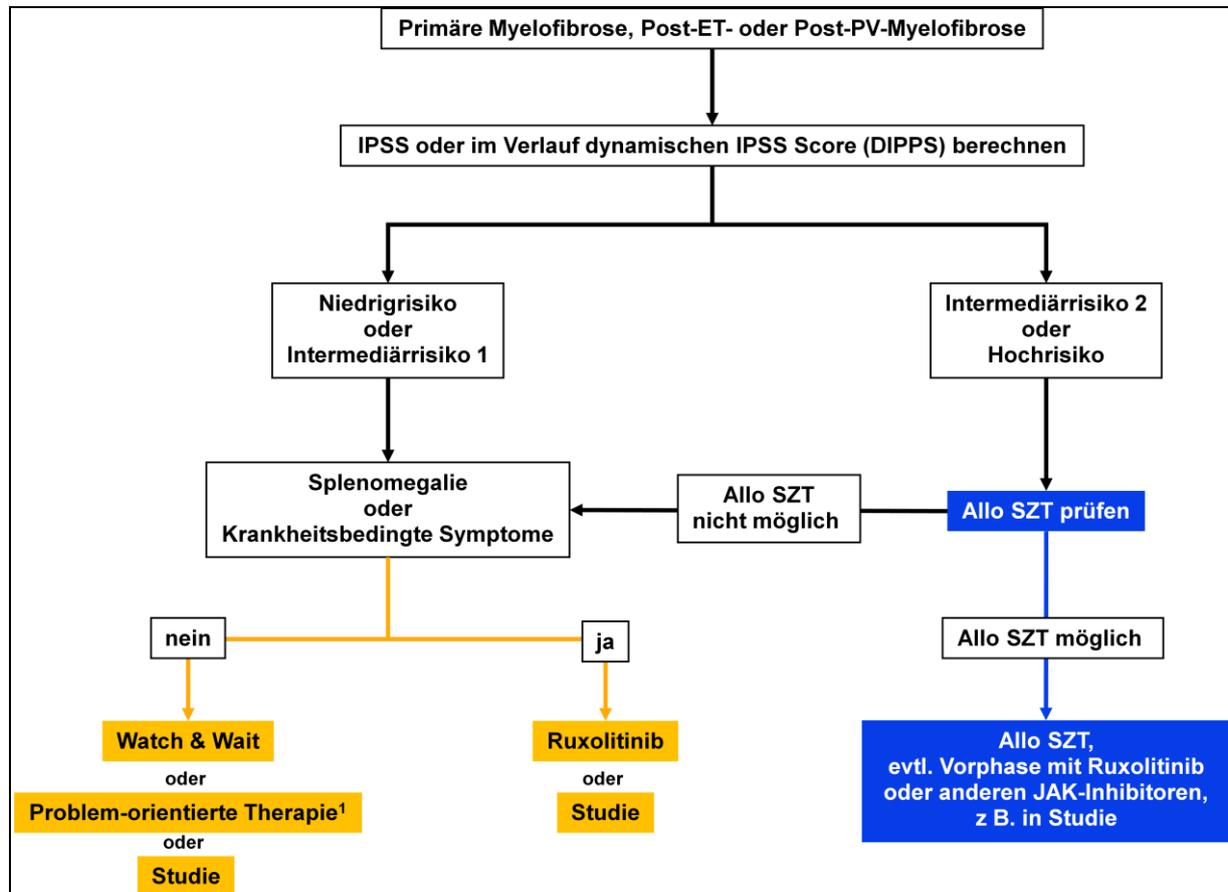
Die Primäre Myelofibrose (PMF) ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Sie gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [1]. Die PMF entsteht aus einer klonalen Hämatopoese mit gestörter Blutbildung und progredienter Knochenmarksfibrose. Das klinische Bild ist vielfältig. Charakteristisch sind initiale Thrombo- und Leukozytose, Anämie und Splenomegalie sowie zum Teil erheblich konstitutionelle Symptome. Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2008 festgelegt, sind aktuell aufgrund neuer molekularbiologischer Erkenntnisse Gegenstand der Diskussion.

3. Stand des Wissens

Die Primäre Myelofibrose (PMF) ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle. In den letzten Jahren wurden mehrere charakteristische genetische Aberrationen identifiziert. Sie sind z. T. überlappend auch bei einer oder mehreren der anderen, chronischen myeloproliferativen Erkrankungen nachweisbar [2]. Weitere genetische und epigenetische Aberrationen sowie Interaktionen mit Knochenmarkstroma und Immunsystem beeinflussen das Krankheitsbild. Die Prognose wird vom Alter der Patienten, klinischen Symptomen, hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt.

Einzig, potenziell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie wird bei geeigneten Patienten mit ungünstiger Prognose der PMF empfohlen. Für die symptomorientierte Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. Die Behandlung mit Ruxolitinib gehört mittlerweile zum Standard bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung, siehe Abbildung 1 [1].

Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose [1]



→ kurativ → palliativ

Die Wirksamkeit von Ruxolitinib bei PMF-Patienten wurde in zwei Phase III-Studien, COMFORT-I und COMFORT-II, getestet [3, 4, 5, 6]. Daten nachfolgender Studien (JUMP, HARMONY u.a.) sind noch nicht publiziert.

Tabelle 1: Randomisierte Studien zu Ruxolitinib bei Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose mit intermediärem oder hohem Risiko

Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)
COMFORT-I [3, 4]	Erst- und Zweitlinie	Placebo	Ruxolitinib	309	0,7 vs 34,9 ^{8, 11} p < 0,001	5,3 vs 45,9 ¹² p < 0,001	72 vs 82 ¹³ 0,58 ¹⁰ p = 0,003
COMFORT-II [5, 6]	Erstlinie	best- verfügbare Therapie ⁷	Ruxolitinib	244	0 vs 31,7 ¹⁴ p < 0,001	38,8 vs 80,9 ¹⁵	61 vs 81 ¹⁶ 0,48 p = 0,009

¹ N – Anzahl Patienten; ² Rate der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Rate der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik; 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; ⁷ 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 nach 96 Wochen; ¹² Verbesserung um $\geq 50\%$ im Total Symptom Score (TSS) 24 Wochen; ¹³ nach 2 Jahren; ¹⁴ nach 48 Wochen; ¹⁵ Verbesserung im FACT-Lym Score bei initial symptomatischen Patienten nach 48 Wochen; ¹⁶ Überlebensrate nach 144 Wochen;

Die beiden Studien unterschieden sich im Kontrollarm und in der Wahl des Instrumentes zur Erhebung der Lebensqualität. Während in COMFORT-I Placebo als Kontrolle diente, war in COMFORT-II die bestmögliche, verfügbare Therapie zugelassen. In COMFORT-I wurde der EORTC QLQ30 Fragebogen, in COMFORT-II der FACT-Lym Score verwandt. In beiden Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion des Milzvolumens und zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik. Außerdem war in weiteren Analysen eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten nachweisbar.

Die Wirksamkeit von Ruxolitinib ist nicht auf Patienten mit ^{V617F}JAK2-Mutation begrenzt, sondern in allen molekulargenetisch definierten Subgruppen wirksam [7]. Bei längerer Behandlungszeit gibt es inzwischen Hinweise auf einen Rückgang der Myelofibrose unter Ruxolitinib [8].

Eine aktuell vorgestellte, randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera, einer pathogenetisch eng verwandten Erkrankung, verglich die Wirksamkeit von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea. Dabei zeigte sich nach 32 Wochen eine signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib hinsichtlich des kombinierten Endpunktes von Kontrolle des Hämatokrit und Reduktion des Milzvolumens [9].

4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist korrekt für Patienten mit Intermediate-II- und Hochrisiko-Myelofibrose und entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Zulassung von Ruxolitinib. Leider wurde bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie versäumt, die Erfahrungen aus der Erstbewertung von Ruxolitinib in die aktuelle Festlegung mit einzubeziehen. In der ersten Bewertung war deutlich geworden, dass durch symptomorientierte Medikamente wie Hydroxyurea (Reduktion von Leukozytose und Thrombozytose), Anagrelid (Behandlung der Thrombozytose) oder von Glukokortikoiden (bei unerträglichem Juckreiz oder Nachtschweiß) der Krankheitsverlauf der Myelofibrose nicht wesentlich beeinflusst wird. Die bestverfügbare Therapie bei der Myelofibrose war bisher eine symptomorientierte, supportive Therapie. Ohne diese Vorgabe und ohne zusätzliche fachwissenschaftliche Erläuterungen hat das IQWiG die COMFORT-II-Studie mit dem Vergleichsarm der bestverfügbaren Therapie nicht in seine Berechnungen aufgenommen.

4.2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der COMFORT-I- und II-Studien, siehe Kapitel 3. Die COMFORT-II-Studie ist besonders wertvoll durch den patientenorientierten Kontrollarm der bestverfügbaren Therapie. Diese Situation kommt der Versorgungssituation in Deutschland sehr nahe. Das IQWiG hat seine Berechnungen auf die COMFORT-I-Studie begrenzt. An der Erstellung des IQWiG Berichtes war kein Fachexperte beteiligt.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit PMF, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. In beiden Studien war die Überlebensrate nach 2-3 Jahren höher als im Kontrollarm. Dieser Überlebensvorteil ist statistisch signifikant, obwohl in beiden Studien ein hoher Anteil der Patienten im Kontrollarm später Ruxolitinib erhielt (Crossover). Der Anteil der Crossover-Patienten lag in COMFORT-I bei 72,1% [4] und in COMFORT-II bei 61,6% [6]. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten trotz Crossover deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung mit Ruxolitinib zu einer Verlängerung der Überlebenszeit beiträgt. Die mediane Überlebensdauer war in beiden Studien zum Zeitpunkt der zuletzt publizierten Daten nicht erreicht. Inzwischen wurden auch Patienten beschrieben, die aufgrund ihres schlechten Krankheitszustandes nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet wurde. Die Vorbehandlung mit Ruxolitinib besserte den Allgemeinzustand soweit, dass die Transplantation erfolgreich durchgeführt und damit die Chance auf eine Heilung eröffnet werden konnte.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Symptomatik

In der COMFORT-I-Studie wurden Myelofibrose (MF) - bedingte Symptome mittels des MFSAF-Fragebogens erhoben. Er erfasst MF-charakteristische Symptome wie linksseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Myalgie oder Knochenschmerzen und fasst sie in einem Summenscore (Total Symptom Score (TSS)) zusammen. In COMFORT-I war TSS in der Ruxolitinib- im Vergleich zur Placebo-Gruppe hoch signifikant verbessert.

4. 3. 2. 2. Milzgröße

Die Reduktion des Milzvolumens war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion der Milzgröße um $\geq 35\%$ (entsprechend einer 50%igen Reduktion der Milzlänge) festgelegt worden. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PMF ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. In COMFORT-I- und II kam es zu einer vergleichbaren Rate signifikanter Reduktionen der Milzgröße. In der COMFORT-II-Studie lag die Remissionsrate im Vergleichsarm mit der bestverfügbaren Therapie bei 0%. Dieses Ergebnis bestätigt auch retrospektiv, dass die in diesem Arm eingesetzten Medikamente keine Verzerrung des Studiendesigns bedeuten.

4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

In COMFORT-I wurde der EORTC QLQ30 Fragebogen, in COMFORT-II der FACT-Lym Score verwandt. Diese Fragebögen sind validiert und geeignet, Lebensqualität bei diesen Patienten zu erfassen. Die Rate auswertbarer Fragebögen lag in COMFORT-I zwischen 55 und 96% bis Woche 24, bei 40% in Woche 48. In COMFORT-II lagen diese Raten bei 69-97% bis Woche 24, bei 48% in Woche 48. In beiden Studien kam es unter Ruxolitinib durchgehend zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität in den unterschiedlichen Kategorien. Das entspricht auch der Erfahrung der Ärzte in Deutschland, die diese Patienten in den letzten Jahren behandelt haben. Diese chronisch kranken Patienten profitieren subjektiv oft innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen von der Ruxolitinibbehandlung. In den jeweiligen Kontrollarmen mit Placebo bzw. bestverfügbarer Therapie kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, z. T. im Beobachtungsverlauf zu einer Verschlechterung.

4.3.4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Placebo-kontrollierten COMFORT-I Studie auftraten, waren nach den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier: Anämie (15,5, vs 4,6% im Kontrollarm), Thrombozytopenie (8,4 vs 2,0% im Kontrollarm). Weitere, häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Neutropenie und vFatigue. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen im Grad 3/4 in COMFORT-II waren ebenfalls Anämie (11,0 vs 4,1%) und Thrombozytopenie (7,5 vs 4,1). 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. Eine weitere Nebenwirkung sind Infektionen, diese verlaufen meist nicht-schwerwiegend. Bei Absetzen von Ruxolitinib kann es in seltenen Fällen zu einem „Withdrawal Syndrome“ mit schweren MF-typischen Krankheitssymptomen kommen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Ruxolitinib ist ein hoch wirksames Medikament bei Patienten mit Primärer Myelofibrose. Es führte in den Zulassungsstudien zu einer Verlängerung der Überlebensraten, Reduktion der Morbidität und zur Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Auch im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Verfahren des G-BA zu Medikamenten der Hämatologie und Onkologie war die bisherige Festlegung eines geringen Zusatznutzens ungünstig und wurde dem Wert des Medikamentes nicht gerecht. Das neue Verfahren bietet die Chance zur Korrektur. Die gleichgerichteten Ergebnisse in zwei randomisierten Studien sind ein Beleg für die Wirksamkeit.

6. Literatur (Vervollständigung nach Erstellung der Konsensversion)

1. Lengfelder E, Petrides PE, Griebshammer M: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2014. <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, 2014. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>
3. 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)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results for a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica 98:1865-1871, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
5. 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)
6. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ 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 122:4047-4053, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
7. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G et al.: Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients with ruxolitinib in the COMFORT-II study. Blood 123:2157-2160, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-11-536557](https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-536557)
8. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W et al.: Effects of five-years of ruxolitinib therapy on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis and comparison with best available therapy. American Society for Hematology Annual Meeting, Abstract #4055, 2013.

<https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper60754.html>

9. Vannucchi AM et al.: Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (response) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. European Society for Hematology (EHA) 2014, Abstract LB2436

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. Philip le Coutre (Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin) und Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV (Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Aachen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär