

IQWiG-Berichte – Nr. 314

**Ruxolitinib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-13
Version: 1.0
Stand: 13.07.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.04.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-13

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard F. Schlenk, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Carmen Bartel
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Gloria Hanke
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Ruxolitinib, Polycythaemia vera, Nutzenbewertung

Keywords: Ruxolitinib, Polycythemia vera, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	17
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	18
2.4.3 Ergebnisse	20
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	26
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	31
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	32
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	34
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	34
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	37
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	37
2.7.2.3.2 Studienpool	38

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	40
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	40
2.7.2.4.3	Ergebnisse	41
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	47
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	47
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	49
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	49
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3AA, Abschnitt 3.2)	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	51
3.2.1	Behandlungsdauer	52
3.2.2	Verbrauch	52
3.2.3	Kosten.....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53

3.2.6	Versorgungsanteile	54
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	56
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	56
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4) ..	56
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	57
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	57
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
6	Literatur	61
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	65
	Anhang B – Sensitivitätsanalyse zu Basisdaten und Ergebnissen der Studie RESPONSE.....	68
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie.....	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie.....	11
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (demografische Merkmale).....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Schweregrad der Erkrankung).....	15
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	16
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	16
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	18
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	19
Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	20
Tabelle 14: Ergebnisse (kategoriale Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie.....	21
Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	22
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	28
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie	31
Tabelle 18: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
Tabelle 19: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	57
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	58
Tabelle 22: Häufige UE (im PT in ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	65

Tabelle 23: Häufige SUE (im SOC in ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	66
Tabelle 24: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3 / 4) (im PT in ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie....	67
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (demografische Merkmale).....	68
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Schweregrad der Erkrankung).....	69
Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	70
Tabelle 28: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	71
Tabelle 29: Ergebnisse (kategoriale Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie.....	72
Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: RESPONSE-Studie im zeitlichen Verlauf	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAT	best available therapy (beste verfügbare Therapie)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal Important Difference
MWD	Mittelwertdifferenz
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PGIC	Patients Global Impression of Change
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ C-30	Core Quality of Life Questionnaire
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSS	Total Symptom Score
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.04.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ruxolitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.04.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.

Der G-BA hat für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien, gegebenenfalls auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU schließt sich zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an, allerdings umfasst diese aus seiner Sicht auch zulassungsüberschreitende Therapieoptionen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (RESPONSE). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische offene, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, aufgenommen. Insgesamt wurden 222 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 110 Patienten in die Ruxolitinib-Gruppe und 112 in die Kontrollgruppe (beste verfügbare Therapie [BAT]). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine BAT als Monotherapie nach Maßgabe des Arztes, sie wurde vom Arzt nach der Randomisierung in die Kontrollgruppe individuell für jeden Patienten festgelegt. In dem BAT-Arm erhielten 83 von 112 Patienten (ca. 75 %) eine zulassungskonforme Therapie mit Hydroxyurea oder wurden beobachtet. 28 von 112 Patienten (ca. 25 %) wurden zulassungsüberschreitend behandelt. Der pU legt neben Auswertungen der Gesamtpopulation auch Auswertungen vor, bei denen nur die zulassungskonform behandelten Patienten des Kontrollarms bzw. nur die zulassungsüberschreitend behandelten Patienten des Kontrollarms berücksichtigt wurden. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten. Das Ergebnis in der Gruppe der zulassungskonform behandelten Patienten war dabei jeweils kongruent zur qualitativen Aussage auf Basis der Gesamtpopulation (Anhaltspunkt bzw. kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden). Die Auswertung für die Nutzenbewertung erfolgte zu

Behandlungswoche 32. Zu diesem Zeitpunkt war die Beobachtungsdauer unter der zugewiesenen Behandlung in den beiden Studienarmen noch vergleichbar.

Ab Behandlungswoche 32 war bei Nichterreichen des primären Endpunkts der Studie ein Wechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe erlaubt. Patienten der Interventionsgruppe durften nicht in die Kontrollgruppe wechseln, aber die Ruxolitinib-Therapie unterbrechen. Neben dem primären Endpunkt wurden in der Studie die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen untersucht.

Für die Patienten der Kontrollgruppe endet die Studie nach 80 Wochen, während die Patienten der Interventionsgruppe und die Patienten der Kontrollgruppe, die in die Ruxolitinib-Gruppe gewechselt sind, bis Woche 256 weiterbehandelt werden. Die Studie endet voraussichtlich im Januar 2019.

Das Verzerrungspotenzial der Studie RESPONSE wurde auf Studienebene für den Datenschnitt nach 32 Wochen als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (PGIC), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Pruritus, Muskelspasmen und Dyspnoe wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Bei den restlichen berücksichtigten Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Davon unabhängig ist aufgrund der großen Anzahl nicht zulassungskonform behandelter Patienten die Aussagesicherheit insgesamt gering, deshalb können grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Bis zur Behandlungswoche 32 trat in der Studie RESPONSE kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Thromboembolische Ereignisse

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Transformation der Erkrankung

Für den Endpunkt Transformation der Erkrankung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt **Fatigue** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Das 95 %-KI für Hedges' g lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Für die Endpunkte **Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen** und **Appetitlosigkeit** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte **Übelkeit / Erbrechen, Obstipation** und **Diarrhö** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (PGIC)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte **allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität** und **körperliche Funktion** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Das 95 %-KI für Hedges' g lag jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Für die Endpunkte **emotionale Funktion, kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte **SUE** und **schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Für den Endpunkt **Abbruch wegen UE** liegen keine interpretierbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt **Pruritus** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Muskelspasmen** und **Dyspnoe** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Insgesamt ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie für die Endpunkte Fatigue (EORTC QLQ-C30 Symptomskala), Gesundheitszustand (PGIC), allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskala). Für die Nebenwirkungen Dyspnoe und Muskelspasmen ergeben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie.

Aufgrund des großen Anteils der nicht zulassungskonform behandelten Patienten können aus der RESPONSE-Studie nur nicht quantifizierbare Effekte abgeleitet werden.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einer Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ruxolitinib.

Tabelle 2: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) sind.	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea infrage.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.

Der G-BA hat für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien, gegebenenfalls auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU schließt sich zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Allerdings umfasst diese aus seiner Sicht auch zulassungsüberschreitende Therapieoptionen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ruxolitinib (bis zum 03.03.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Ruxolitinib (letzte Suche am 01.04.2015)
- Suche in Studienregistern zu Ruxolitinib (letzte Suche am 04.02.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ruxolitinib (letzte Suche am 22.04.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
RESPONSE	ja	ja	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit demjenigen des pU überein und beinhaltet die Studie RESPONSE. In der Studie wurde Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie verglichen. In der Studie wurden im Kontrollarm der Studie ca. 75 % der Patienten zulassungskonform mit Hydroxyurea behandelt oder ohne eine zytoreduktive Therapie beobachtet. Die verbleibenden ca. 25 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine zulassungsüberschreitende Therapie. Allerdings legt der pU neben Auswertungen der Gesamtpopulation auch Auswertungen vor, bei denen nur die zulassungskonform behandelten Patienten des Kontrollarms bzw. nur die zulassungsüberschreitend behandelten Patienten des Kontrollarms berücksichtigt wurden. Die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung war für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch. Die Bewertung erfolgt deshalb auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten. In den folgenden Abschnitten 2.3 und 2.4 werden ausschließlich die Charakteristika und die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Eine ausführliche Begründung des Vorgehens befindet sich in Abschnitt 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RESPONSE	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ruxolitinib (N = 110) ▪ Beste verfügbare Therapie (N = 112) <p>Behandlung in der Kontrollgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zulassungskonform behandelt^b (n = 83) ▪ zulassungsüberschreitend behandelt (n = 28) ▪ nicht behandelt (n = 1)^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis 3 Wochen ▪ Prärandomisierungsphase: bis 4 Wochen ▪ Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 80, nach Woche 32 konnten die Patienten aus dem Kontrollarm in den Ruxolitinibarm wechseln ▪ verlängerte Behandlungsphase^c: Woche 80 bis Woche 256 	<p>weltweit in 92 Studienzentren: Argentinien, Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Russland, Spanien, Thailand, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>seit 10/2010 bis voraussichtlich 01/2019</p> <p>Datenschnitt der Primäranalyse nach mind. 48 Wochen Behandlung: 15.01.2014</p>	<p>primär: Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Aderlass-Freiheit^d und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen</p> <p>sekundär: Überleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE</p>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Hydroxyurea ist neben Ruxolitinib das einzige zugelassene Arzneimittel im diesem Anwendungsgebiet. Als zulassungskonform behandelt gelten Patienten, die mit Hydroxyurea behandelt oder beobachtet wurden.</p> <p>c: Nur für Patienten der Interventionsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe, die nach Woche 32 in die Interventionsgruppe gewechselt sind.</p> <p>d: Aderlass-Freiheit von Woche 8 bis einschließlich Woche 32 und höchstens ein Aderlass nach Randomisierung bis Woche 8</p> <p>e: 1 Patient der Kontrollgruppe hat nach der Randomisierung sein Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen, er wurde deshalb nicht behandelt und entsprechend nicht in die Auswertung aufgenommen.</p> <p>mind.: mindestens; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Intervention	Vergleich
RESPONSE	<p>Ruxolitinib, Startdosis: 2-mal, 10 mg/Tag, oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen waren aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ min. Dosis: 5 mg/Tag, oral ▫ max. Dosis: 2-mal 25 mg/Tag, oral ▪ Acetylsalicylsäure 75–150 mg/Tag oder andere Antithrombotika, sofern ASS kontraindiziert ist 	<p>Beste verfügbare Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung als Monotherapie^a ▪ Dosierung und Anwendung nach Vorgabe des jeweiligen Herstellers (entsprechend Fachinformation) ▪ Dosisanpassung nach Maßgabe des Arztes jederzeit möglich ▪ Ein Therapiewechsel (crossover) war nur bei Erfüllung von im Protokoll festgelegten Kriterien^b erlaubt. ▪ Acetylsalicylsäure 75–150 mg/Tag oder andere Antithrombotika, sofern ASS kontraindiziert ist <p>Folgende patientenindividuelle Therapien kamen dabei zum Einsatz: zulassungskonform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxyurea ▪ Beobachtung <p>zulassungsüberschreitend:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interferon ▪ pegyliertes Interferon ▪ Anagrelid ▪ Pipobroman ▪ immunmodulierende Arzneien (Thalidomid oder Lenalidomid)
	<p>Begleitmedikation/ -therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ verbotene Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ andere JAK-Inhibitoren ▫ experimentelle Medikamente ohne Zulassung für jedwede Indikation ▫ starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin oder Johanniskraut) ▫ PEG-Interferon-alpha-2a (5 Wochen vor Screening bis Tag -1) ▫ ³²Phosphor-Radionuklide ▫ Busulfan ▫ Chlorambucil ▪ erlaubte Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aderlass, wenn Hämatokrit (HKT) > 45 % bei gleichzeitiger Zunahme ≥ 3 % im Vergleich zur Ausgangssituation bzw. bei einem HKT von > 48 % 	
	<p>a: Ein Therapiewechsel war bei Erfüllung von im Protokoll festgelegten Kriterien für eine Krankheitsprogression bzw. einen Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt.</p> <p>b: Ein Therapiewechsel (Tag 1 bis Woche 80) 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 Aderlassbedürftigkeit bzw. Zunahme des Milzvolumens um ≥ 25 % über den Nadir 	
	<p>ASS: Acetylsalicylsäure; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HKT: Hämatokrit; JAK: Januskinase; max.: maximal; min.: minimal; PEG-Interferon-alpha-2a: pegyliertes Interferon-alpha-2a; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>	

Die Studie RESPONSE ist eine multizentrische offene, randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Ländern Nord- und Südamerikas, Australien, Europas und Ostasiens durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, aufgenommen. Für die eingeschlossenen Patienten ist Ruxolitinib zugelassen [3].

In der Studie wurde Ruxolitinib mit der „besten verfügbaren Therapie“ (BAT) verglichen. Insgesamt wurden 222 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 110 Patienten in die Ruxolitinib-Gruppe und 112 in die Kontrollgruppe. Dabei stratifizierte der pU die Patienten für die Randomisierung nach Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxyurea.

Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten als Startdosis 2-mal 10 mg Ruxolitinib pro Tag. Dosisanpassungen waren im Verlauf der Studie zulässig: Die minimale Tagesdosis war 5 mg und die maximale 2-mal 25 mg. Das Therapieregime der Interventionsgruppe entspricht der Beschreibung in der Fachinformation [3]. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine BAT als Monotherapie nach Maßgabe des Arztes. Die BAT wurde vom Arzt nach der Randomisierung in die Kontrollgruppe individuell für jeden Patienten festgelegt.

In dem BAT-Arm der Studie RESPONSE erhielten 83 von 112 Patienten (ca. 75 %) eine zulassungskonforme Therapie mit Hydroxyurea oder wurden beobachtet, ohne eine zytoreduktive Therapie zu erhalten. Die Hydroxyurea-Dosis wurde in der Studie RESPONSE patientenindividuell angepasst. Damit kann für diese 83 Patienten von einer angemessenen Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, ausgegangen werden.

28 Patienten des Kontrollarms (ca. 25 %) wurden zulassungsüberschreitend mit Interferon bzw. pegyliertem Interferon, Anagrelid, Pipobroman oder immunmodulierenden Substanzen, zum Beispiel Lenalidomid, behandelt. Diese genannten Substanzen sind in Deutschland für die Behandlung der Polycythaemia vera nicht zugelassen.

1 von 112 Patienten der Kontrollgruppe wurde zwar randomisiert, aber nicht behandelt, weil er seine Einwilligung für die Studienteilnahme zurückgezogen hatte.

Ein Therapiewechsel war in der Kontrollgruppe nur nach a priori festgelegten Kriterien im Falle einer Krankheitsprogression oder bei Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit erlaubt.

Neben der Studienmedikation erhielten ca. 88 % der Patienten beider Behandlungsgruppen einen Thrombozytenaggregationshemmer, meist Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung, oder ein alternatives Antithrombotikum (jeweils ca. 14 % der Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe, die ein Antithrombotikum erhielten). Ein Aderlass war in beiden Behandlungsgruppen möglich, wenn der Hämatokrit den vorab festgelegten Wert von 45 % überschritt bzw. um mehr als 3 % im Vergleich zum Studienbeginn anstieg.

Ab Behandlungswoche 32 war bei Nichterreichen des primären Endpunkts der Studie (Hämatokrit-Kontrolle, gleichzeitige Aderlass-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um mehr als 35 % im Vergleich zu Studienbeginn) ein Wechsel von der Kontroll- in die Interventionsgruppe erlaubt. Patienten der Interventionsgruppe durften nicht in die Kontrollgruppe wechseln, aber die Ruxolitinib-Therapie unterbrechen. Neben dem primären Endpunkt wurden in der Studie die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen untersucht.

Für die Patienten der Kontrollgruppe endet die Studie nach 80 Wochen, während die Patienten der Interventionsgruppe und die Patienten der Kontrollgruppe, die in die Ruxolitinib-Gruppe gewechselt sind, bis Woche 256 weiterbehandelt werden. Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Verlauf der Studie, die voraussichtlich im Januar 2019 endet. Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

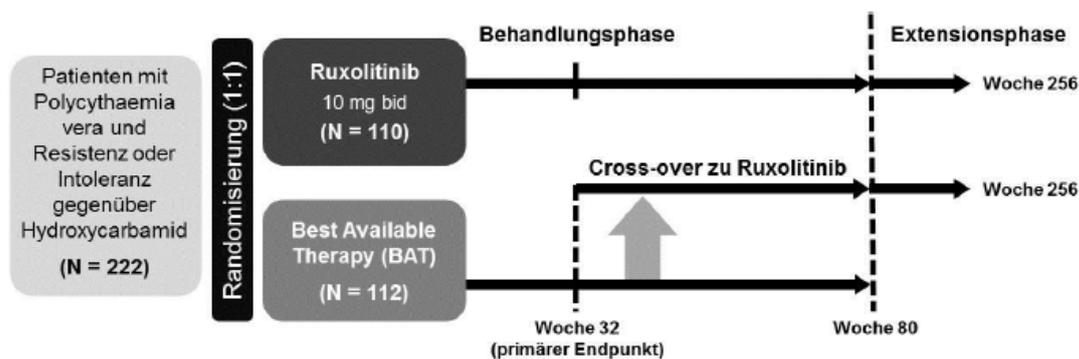


Abbildung 1: RESPONSE-Studie im zeitlichen Verlauf

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
RESPONSE	
Gesamtüberleben	kontinuierlich bis der letzte Patient die Studie beendet hat
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ thromboembolische Ereignisse / Transformation der Erkrankung: kontinuierlich bis einschließlich 35 ± 5 Tage nach der letzten Studienmedikation oder vorzeitigem Abbruch ▪ EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), PGIC: alle 4 Wochen bis Woche 32
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30: alle 4 Wochen bis Woche 32
Nebenwirkungen	kontinuierlich bis einschließlich 35 ± 5 Tage nach der letzten Studienmedikation oder vorzeitigem Abbruch
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Das Gesamtüberleben soll beobachtet werden, bis der letzte Patient die Studien beendet hat. Die Symptome der Erkrankung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit dem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) bis Behandlungswoche 32 erhoben. Alle anderen Endpunkte einschließlich der Nebenwirkungen sollen bis 35 ± 5 Tage nach der letzten Studienmedikation oder nach einem vorzeitigen Abbruch erhoben werden.

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (demografische Merkmale)

Studie Charakteristika Kategorie	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 112
RESPONSE		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	59 (10)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	29 / 71
Hautfarbe [Weiße / Sonstige], n (%)	98 (89,1) / 12 (10,9)	96 (85,7) / 16 (14,3)
Therapieabbrecher Woche 32, n (%)	12 (10,9)	12 (10,7)
BAT: beste verfügbare Therapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Schweregrad der Erkrankung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 112
RESPONSE		
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)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	106,8 (74,84)	114,9 (68,52)
Status bezüglich Hydroxyurea, n (%)		
Resistenz	51 (46,4)	51 (45,5)
Intoleranz	59 (53,6)	61 (54,5)
Dauer der Therapie mit Hydroxyurea [Wochen], MW (SD)	262,8 (268,34)	244,8 (253,92)
Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse, n (%)		
ja	39 (35,5)	33 (29,5)
nein	71 (64,5)	79 (70,5)
Hämatokrit [%], MW (SD)	43,6 (2,20)	43,9 (2,17)
Leukozyten [$10^9/l$], MW (SD)	17,6 (9,65)	19,0 (12,16)
Thrombozyten [$10^9/l$], MW (SD)	484,5 (323,33)	499,4 (318,60)
Milzgröße [cm unter dem Rippenbogen], MW (SD)	7,8 (5,10)	8,2 (5,61)
JAK2-Mutation, n (%)		
ja	104 (94,5)	107 (95,5)
nein	3 (2,7)	1 (0,9)
keine Angabe	3 (2,7)	4 (3,6)
BAT: beste verfügbare Therapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; JAK: Januskinase; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe waren im Wesentlichen hinsichtlich der in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellten Charakteristika vergleichbar. In beiden Gruppen waren mehr Männer als Frauen vertreten, und mehr als 85 % der Patienten beider Gruppen waren Weiße. Die mittlere Krankheitsdauer bei Studienbeginn betrug in beiden Gruppen mehr als 106 Monate. Jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patienten beider Gruppen war intolerant gegenüber Hydroxyurea, während die anderen Patienten eine Resistenz gegenüber Hydroxyurea zeigten. Die meisten Patienten in beiden Gruppen wiesen einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 / 1) auf.

Tabelle 9 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 112
RESPONSE		
Mediane Behandlungsdauer bis zur 32-Wochen-Visite [Wochen], M [Min; Max]	34,1 [1,1; 34,1]	34,0 [2,1; 34,1]
Mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt am 15.01.2014 [Wochen], M [Min; Max]	81 [1,1; 156,3]	34 [2,1; 74,1]
Mittlere Beobachtungsdauer [Tagen], MW (SD)		
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Endpunkte	k. A.	k. A.
BAT: beste verfügbare Therapie; k. A.: keine Angabe; M: Median, Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die primäre Datenanalyse erfolgte zum 15.01.2014, bis dahin wurden alle Patienten mindestens 48 Wochen behandelt. Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 84,5 % der Patienten der Interventionsgruppe und 2,7 % der Kontrollgruppe mit den ursprünglich zugewiesenen Therapien behandelt. Die meisten der Patienten im Kontrollarm (86 %) wechselten nach Behandlungswoche 32 in den Ruxolitinibarm. Bis Woche 32 betrug die mediane Behandlungsdauer für beide Gruppen ca. 34 Wochen. Zum Datenschnitt im Januar 2014 betrug die mediane Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe 81 Wochen und in der Kontrollgruppe 34 Wochen. Die Daten zum Datenschnitt am 15.01.2014 sind deshalb nicht interpretierbar. Deswegen wurden post-hoc Auswertungen nach 32 Wochen Behandlung durchgeführt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte ebenfalls auf Basis der Auswertungen zu Woche 32.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, bezogen auf den Datenschnitt nach 32 Wochen Behandlungsdauer.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
RESPONSE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben. Davon unabhängig ist aufgrund der großen Anzahl nicht zulassungskonform behandelter Patienten die Aussagesicherheit insgesamt gering, deshalb können grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Thromboembolische Ereignisse
 - Transformation der Erkrankung
 - Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand (PGIC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad [CTCAE] 3 / 4)
 - Abbruch wegen UE
 - Pruritus
 - Muskelspasmen
 - Dyspnoe

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Thrombembolische Ereignisse	Transformation der Erkrankung	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUE	schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)	Abbruch wegen UE	Pruritus	Muskelspasmen	Dyspnoe	
RESPONSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	
a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 c: keine verwertbaren Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegnedes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus													

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Thromboembolische Ereignisse	Transformation der Erkrankung	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUE	schwere UE (CTCAE-Grad 3 / 4)	Abbruch wegen UE	Pruritus	Muskelspasmen	Dyspnoe
RESPONSE	N	N	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	N	N	- ^d	H ^e	H ^e	H ^e
<p>a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 c: wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und einem relevant hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten bzw. weil dieser zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden ist d: keine verwertbaren Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung e: wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>													

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der pU hat keine Auswertung für das Gesamtüberleben vorgelegt und das Verzerrungspotenzial entsprechend nicht bewertet.

Für die Endpunkte thromboembolische Ereignisse, Transformation der Erkrankung, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 / 4) wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine interpretierbaren Daten vor, eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (PGIC) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurden als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Die Endpunkte Pruritus, Muskelspasmen und Dyspnoe wurden als potenziell hoch verzerrt angesehen. Der pU zieht diese Endpunkte nicht heran und hat das Verzerrungspotenzial demzufolge nicht bewertet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse des Vergleichs von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Patienten mit Polycythaemia vera zusammen, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Bewertung erfolgte auf Basis der Gesamtpopulationen der beiden Studienarme mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten. Das Ergebnis in der Gruppe der zulassungskonform behandelten Patienten war dabei jeweils kongruent zur qualitativen Aussage auf Basis der Gesamtpopulation (Anhaltspunkt bzw. kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden). Die Ergebnisse zu den Teilpopulationen der zulassungskonform bzw. nicht zulassungskonform behandelten Patienten der Kontrollgruppe sind in Tabelle 28, Tabelle 29 und Tabelle 30 in Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
RESPONSE					
Mortalität					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	111	0 (0)	
Morbidität					
Thromboembolische Ereignisse	110	1 (0,9)	111	6 (5,4)	0,17 [0,02; 1,37]; 0,120
Transformation der Erkrankung ^a	110	3 (2,7) ^b	111	1 (0,9) ^b	3,03 [0,32; 28,66] ^c ; 0,326 ^d
Nebenwirkungen					
UE	110	105 (95,5)	111	104 (93,7)	
SUE	110	15 (13,6)	111	10 (9,0)	1,51 [0,71; 3,22]; 0,290 ^d
schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)	110	36 (32,7)	111	32 (28,8)	1,14 [0,76; 1,69]; 0,560 ^d
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten				
Pruritus	110	15 (13,6)	111	25 (22,5)	0,61 [0,34; 1,08] ^c ; 0,096 ^d
Muskelspasmen	110	13 (11,8)	111	5 (4,5)	2,62 [0,97; 7,11] ^c ; 0,049 ^{d, e}
Dyspnoe	110	11 (10,0)	111	2 (1,8)	5,55 [1,26; 24,46] ^c ; 0,010 ^d
a: Transformation in akute Leukämie bzw. Myelofibrose b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) e: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 14: Ergebnisse (kategoriale Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Patienten mit einem Ereignis n (% ^a)		p-Wert ^b
	Ruxolitinib N = 94	BAT N = 103	
Endpunktkategorie			
Endpunkt Kategorie			
RESPONSE			
Morbidität			
Gesundheitszustand (PGIC)			< 0,001
Sehr viel besser	35 (37,2)	4 (3,9)	
Viel besser	39 (41,5)	10 (9,7)	
Wenig besser	12 (12,8)	23 (22,3)	
Keine Veränderung	7 (7,4)	47 (45,6)	
Wenig schlechter	1 (1,1)	15 (14,6)	
Viel schlechter	0 (0)	4 (3,9)	
Sehr viel schlechter	0 (0)	0 (0)	
a: eigene Berechnung			
b: eigene Berechnung, exakter Test von Fisher			
BAT: beste verfügbare Therapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	Endpunktkategorie Instrument Skalen	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 32 MW (SD)	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 32 MW (SD)	MWD ^b [95 %-KI]; p-Wert	
RESPONSE							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)							
Fatigue ^c	89	37,70 (25,98)	-12,17 (23,40)	81	36,76 (26,33)	0,82 (18,74)	-12,60 [-18,17; -7,04]; < 0,001 Hedges' g: -0,61[-0,91; -0,30] ^d
Übelkeit / Erbrechen ^c	89	5,24 (12,71)	-1,50 (13,91)	80	4,79 (10,34)	0,21 (11,40)	-1,49 [-4,98; 2,01]; 0,402
Schmerzen ^c	86	25,39 (25,79)	-11,05 (25,13)	80	24,38 (25,84)	0,21 (23,34)	-10,74 [-17,00; -4,47]; < 0,001 Hedges' g: -0,46 [-0,77; -0,15] ^d
Dyspnoe ^c	89	22,47 (28,33)	-5,99 (27,32)	80	19,58 (26,88)	2,50 (21,07)	-7,22 [-13,73; -0,71]; 0,030 Hedges' g: -0,34 [-0,65; -0,04] ^d
Schlafstörungen ^c	89	26,97 (30,52)	-11,99 (32,66)	81	37,04 (32,91)	-7,82 (22,53)	-9,41 [-16,49; -2,33]; 0,010 Hedges' g: -0,15 [-0,45; 0,15] ^d
Appetitlosigkeit ^c	88	12,50 (23,87)	-10,23 (21,06)	81	15,64 (23,62)	-0,82 (20,40)	-11,40 [-15,74; -7,06]; < 0,001 Hedges' g: -0,45 [-0,76; -0,15] ^d
Obstipation ^c	88	14,39 (25,17)	-2,65 (24,35)	80	13,33 (22,87)	1,67 (23,66)	-3,74 [-9,88; 2,40]; 0,231
Diarrhö ^c	87	12,64 (23,43)	-3,83 (21,22)	80	9,58 (17,75)	2,92 (19,27)	-5,04 [-10,15; 0,07]; 0,053

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	Endpunktkategorie	N ^a	Werte	N ^a	Werte	Änderung	
Instrument		Studien-	Änderung	Studien-	Änderung		MWD ^b [95 %-KI];
Skalen		beginn	Woche 32	beginn	Woche 32		p-Wert
		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
RESPONSE							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30							
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität ^e	89	59,64 (22,08)	10,86 (20,51)	83	64,56 (22,00)	-4,82 (16,00)	13,77 [8,80;18,74]; < 0,001 Hedges' g: 0,85 [0,53; 1,16] ^d
Körperliche Funktion ^e	90	80,00 (18,70)	6,44 (15,43)	84	83,17 (18,93)	-1,51 (12,98)	6,90 [3,02; 10,79]; < 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,25; 0,86] ^d
Rollenfunktion ^e	88	78,41 (27,58)	5,30 (26,57)	81	78,19 (29,54)	-0,41 (22,20)	5,82 [-0,30; 11,94]; 0,062
Emotionale Funktion ^e	88	75,88 (21,44)	7,92 (17,78)	80	77,40 (22,70)	1,04 (15,43)	6,40 [1,76; 11,05]; 0,007 Hedges' g: 0,41 [0,10; 0,72] ^d
Kognitive Funktion ^e	88	76,70 (23,37)	4,17 (21,03)	80	77,92 (23,08)	-3,33 (19,74)	6,92 [1,67; 12,18]; 0,010 Hedges' g: 0,37 [0,06; 0,67] ^d
Soziale Funktion ^e	87	81,42 (26,10)	7,66 (20,46)	80	81,25 (24,93)	-0,42 (20,37)	8,15 [2,91; 13,39]; 0,003 Hedges' g: 0,39 [0,09; 0,70] ^d
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effektschätzung, KI und p-Wert aus einer ANCOVA adjustiert bzgl. Ausgangswert</p> <p>c: negative Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung auf einer Skala von 0 bis 100</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: positive Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung auf einer Skala von 0 bis 100</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; BAT: beste verfügbare Therapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Mortalität

Gesamtüberleben

Bis zur Behandlungswoche 32 trat in der Studie RESPONSE kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Morbidität

Thromboembolische Ereignisse

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet. Die Wahrscheinlichkeit stuft er als „hoch“ ein. Allerdings zieht er für seine Einschätzung den Inzidenzdichtequotienten zum Datenschnitt 15.01.2014 heran, der nicht interpretierbar ist (siehe Abschnitt 2.3.2).

Transformation der Erkrankung

Für den Endpunkt Transformation der Erkrankung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt **Fatigue** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Das 95 %-KI für Hedges' g lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Für die Endpunkte **Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen** und **Appetitlosigkeit** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte **Übelkeit / Erbrechen, Obstipation** und **Diarrhö** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen für diese Endpunkte ableitet. Die Wahrscheinlichkeit stuft er als „hoch“ ein. Der pU gründet seine Einschätzung auf eine gemeinsame Betrachtung aller mit den Symptomskalen EORTC QLQ-C30 erfassten Endpunkte.

Gesundheitszustand (PGIC)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Der pU stellt den Endpunkt ergänzend dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte **allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität** und **körperliche Funktion** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Das 95 %-KI für Hedges' g lag jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie.

Für die Endpunkte **emotionale Funktion, kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu der besten verfügbaren Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen für diese Endpunkte ableitet. Die Wahrscheinlichkeit stuft er als „hoch“ ein. Der pU gründet seine Einschätzung auf eine gemeinsame Betrachtung aller mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfassten Endpunkte.

Nebenwirkungen

In Anhang A sind die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3 / 4) dargestellt.

Für die Endpunkte **SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt **Abbruch wegen UE** liegen keine interpretierbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt **Pruritus** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie. Ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Für die Endpunkte **Muskelspasmen** und **Dyspnoe** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Insgesamt ergeben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie.

Der pU zieht diese Endpunkte in seiner Bewertung nicht heran.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, sollten ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht werden, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Im Dossier des pU lagen keine Subgruppenanalysen für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Somit entfällt die Darstellung von Subgruppenergebnissen.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Aufgrund des großen Anteils der nicht zulassungskonform behandelten Patienten können aus der RESPONSE-Studie nur nicht quantifizierbare Effekte abgeleitet werden.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie für die Endpunkte Fatigue (EORTC QLQ-C30 Symptomskala), Gesundheitszustand (PGIC), allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskala). Für die Nebenwirkungen Muskelspasmen und Dyspnoe ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	0 % vs. 0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Thromboembolische Ereignisse	0,9 % vs. 5,4 % RR: 0,17 [0,02; 1,37] p = 0,120	Zusatznutzen nicht belegt
Transformation der Erkrankung ^c	2,7 % ^d vs. 0,9 % ^d RR: 3,03 [0,32; 28,66] ^e p = 0,326 ^f	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	-12,17 vs. 0,82 MWD: -12,60 [-18,17; -7,04] p < 0,001 Hedges' g: -0,61 [-0,91; -0,30] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Übelkeit / Erbrechen	-1,50 vs. 0,21 MWD: -1,49 [-4,98; 2,01] p = 0,402	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	-11,05 vs. 0,21 MWD: -10,74 [-17,00; -4,47] p < 0,001 Hedges' g: -0,46 [-0,77; -0,15] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-5,99 vs. 2,50 MWD: -7,22 [-13,73; -0,71] p = 0,030 Hedges' g: -0,34 [-0,65; -0,04] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt
Schlafstörungen	-11,99 vs. -7,82 MWD: -9,41 [-16,49; -2,33] p = 0,010 Hedges' g: -0,15 [-0,45; 0,15] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Appetitlosigkeit	-10,23 vs. -0,82 MWD: -11,40 [-15,74; -7,06] p < 0,001 Hedges' g: -0,45 [-0,76; -0,15] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	-2,65 vs. 1,67 MWD -3,74 [-9,88; 2,40] p = 0,231	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	-3,83 vs. 2,92 MWD: -5,04 [-10,15; 0,07] p = 0,053	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (PGIC)	Sehr viel besser: 37,2 vs. 3,9 Viel besser: 41,5 vs. 9,7 Wenig besser: 12,8 vs. 22,3 Keine Veränderung: 7,4 vs. 45,6 Wenig schlechter: 1,1 vs. 14,6 Viel schlechter: 0 vs. 3,9 Sehr viel schlechter: 0 vs. 0 p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Allgemeiner Gesundheits- zustand / Lebensqualität	10,86 vs. -4,82 MWD: 13,77 [8,80; 18,74] p < 0,001 Hedges' g: 0,85 [0,53; 1,16] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Körperliche Funktion	6,44 vs. -1,51 MWD: 6,90 [3,02; 10,79] p < 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,25; 0,86] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Rollenfunktion	5,30 vs. -0,41 MWD: 5,82 [-0,30; 11,94] p = 0,062	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Emotionale Funktion	7,92 vs. 1,04 MWD: 6,40 [1,76; 11,05] p = 0,007 Hedges' g: 0,41 [0,10; 0,72] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	4,17 vs. -3,33 MWD: 6,92 [1,67; 12,18] p = 0,010 Hedges' g: 0,37 [0,06; 0,67] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	7,66 vs. -0,42 MWD 8,15 [2,91; 13,39] p = 0,003 Hedges' g: 0,39 [0,09; 0,70] ^d Kein relevanter Effekt ableitbar	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	13,6 % vs. 9,0 % RR: 1,51 [0,71; 3,22] p = 0,290 ^f	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)	32,7 % vs. 28,8 % RR: 1,14 [0,76; 1,69] p = 0,560 ^f	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten	
Pruritus	13,6 % vs. 22,5 % RR: 0,61 [0,34; 1,08] ^e p = 0,096 ^f	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Muskelspasmen	11,8 % vs. 4,5 % RR: 2,62 [0,97; 7,11] ^{e, h} p = 0,049 ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen größerer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar
Dyspnoe	10,0 % vs. 1,8 % RR: 5,55 [1,26; 24,46] ^e p = 0,010 ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen größerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Bei großen Effekten erfolgte die Einschätzung zur Effektgröße je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Transformation in akute Leukämie bzw. Myelofibrose</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch);</p> <p>f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])</p> <p>g: eigene Berechnung, exakter Test von Fisher</p> <p>h: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Gesundheitszustand)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Muskelspasmen)
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Fatigue)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Dyspnoe)
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar (gesundheitsbezogene Lebensqualität: allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar (gesundheitsbezogene Lebensqualität: körperliche Funktion)	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte. Es ergeben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Symptome (Fatigue und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität; körperliche Funktion). Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen (Muskelspasmen und Dyspnoe) ebenfalls mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Bei der Interpretation dieses größeren Schadens ist zu beachten, dass sich bei der Erhebung der Dyspnoe durch den EORTC QLQ-

C30 ein gegenläufiges Ergebnis zeigte. In der Gesamtschau wiegt deshalb der größere Schaden die positiven Effekte auf der Nutzenseite nicht auf, und es verbleibt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) sind.	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea infrage.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ruxolitinib ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

RESPONSE

Incyte Corporation. 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; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.02.2015 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01243944>.

Incyte Corporation. 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; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.04.2015 [Zugriff: 10.07.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243944>.

Novartis. 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); protocol (Italy) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.12.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020807-57/IT>.

Novartis. 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): study CINC424B2301; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2014.

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 426-435.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt der pU zunächst dem G-BA.

Nachfolgend argumentiert er, dass aus seiner Sicht die Vergleichstherapie im vorliegenden Zulassungsgebiet auch zulassungsüberschreitende Therapieoptionen umfasse. Dies entspreche der klinischen Praxis und den Therapieempfehlungen in Leitlinien. Zum Beleg zitiert er mehrere Quellen [5-10].

Dem pU wird hinsichtlich der Ausweitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf nicht zugelassene Therapieoptionen nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes bei der Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, zu untersuchen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp und Studiendauer sind geeignet, relevante Studien für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib zu identifizieren. Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, dass die eingeschlossene Studie gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements dargestellt wird. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Ethnie, Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), der Zeit seit Erstdiagnose der Polycythaemia vera. Darüber hinaus macht der pU Angaben zum Patientenstatus bezüglich Resistenz / Intoleranz gegenüber Hydroxyurea und thromboembolischer Ereignisse in der Anamnese. Zusätzlich beschreibt der pU verschiedene Laborparameter, wie den Hämatokrit-Wert und die Milzgröße.

Die vom pU genannten Merkmale reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Der pU beschreibt, welche Analysen er durchgeführt hat, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse, die auf der gesamten Studienpopulation basieren, auf die zulassungskonform behandelten Patienten zu zeigen. Im Kontrollarm erhielten die Patienten die nach Ermessen des Prüfarztes beste verfügbare Therapie, die bei etwa 25 % der Patienten nicht zulassungskonform war. Der pU legt daher Auswertungen vor, bei denen nur die zulassungskonform behandelten Patienten des Kontrollarms bzw. nur die zulassungsüberschreitend behandelten Patienten des Kontrollarms berücksichtigt wurden. Bei diesen Auswertungen ist jedoch zu beachten, dass die ursprüngliche Randomisierung der Studie nicht aufrechterhalten bleibt, da das die beiden BAT-Behandlungsgruppen definierende Merkmal nicht zu Baseline erhoben wurde und damit nicht gleichermaßen auf den Interventionsarm angewendet werden konnte. Daher kann die Nutzenbewertung nicht auf Basis dieser Ergebnisse erfolgen. Die vom pU präsentierten Ergebnisse zur Population mit zulassungskonformer Behandlung haben jedoch ermöglicht, die Studie RESPONSE für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung war für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch. Die RESPONSE-Studie wurde daher in der Gesamtschau der Ergebnisse zu beiden Populationen, also der Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung, interpretiert (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Weitere im Dossier präsentierte Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte präsentiert der pU keine Subgruppenanalysen, da diese nicht a priori geplant waren. Er weist darauf hin, dass „die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung

nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet“ sei und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreiche, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzudecken.

Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich auch bei kleinen Patientenzahlen aufdecken. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden.

Darüber hinaus begründet der pU sein Vorgehen mit der Gefahr von zufällig statistisch signifikanten Ergebnissen aufgrund von multipltem Testen. Dem wird nicht gefolgt. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten darf nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Außerdem besteht die sozialrechtliche Notwendigkeit alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten explizit zu berücksichtigen (siehe Methoden des Instituts, Abschnitt 8.1.6 [11]).

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es gibt Hinweise, dass für ClinicalTrials.gov sowie das ICTRP Search Portal nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung der Suchsyntax ist somit nicht zuverlässig möglich.

So hat der pU in ClinicalTrials.gov eine umfangreiche Suchsyntax dokumentiert, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird. Eine Wiederholung der Syntax ergibt eine Fehlermeldung, da nur Suchanfragen bis zu 250 Zeichen möglich sind. Der pU gibt aber 32 Treffer an.

Des Weiteren ist auch die verwendete Suchsyntax im ICTRP Search Portal sehr umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. Zudem gibt der pU an, in der Advanced Search gesucht zu haben, die dokumentierte Suchsyntax des pU beinhaltet jedoch keine Angaben zu den durchsuchten Feldern in der Advanced Search.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine zusätzliche relevante Studie zu Ruxolitinib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib legt der pU die Studie RESPONSE vor. Dabei handelt es sich um eine direkt vergleichende, offene RCT, in die Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, eingeschlossen wurden. In der Studie wurde Ruxolitinib mit der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie (BAT) verglichen. Die BAT wurde vom Prüfarzt erst nach der

Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Behandlungsarme zugeteilt. Als BAT kam eine Monotherapie aus Hydroxyurea, Interferon, pegyliertem Interferon, Anagrelid, Pipobroman, immunmodulierenden Substanzen oder nur eine Beobachtung des Patienten infrage. Somit umfasste die BAT neben zulassungskonformen Behandlungen (Hydroxyurea oder Beobachtung) auch in Deutschland zur Behandlung der Polycythaemia vera nicht zugelassene Arzneimittel (Interferon, pegyliertes Interferon, Anagrelid, Pipobroman, immunmodulierende Substanzen). Konkret wurden im Kontrollarm der Studie ca. 75 % der Patienten zulassungskonform und ca. 25 % zulassungsüberschreitend behandelt.

Der pU schätzt die Studie RESPONSE trotz des hohen Anteils nicht zulassungskonform behandelter Patienten als eine für die Nutzenbewertung relevante Studie ein. Er liefert Auswertungen des Ruxolitinibarms und des gesamten BAT-Arms der Studie. Darüber hinaus legt er im Rahmen von Sensitivitätsanalysen sowohl Darstellungen der Patientencharakteristika als auch Auswertungen zu allen Endpunkten jeweils für die zulassungskonform und zulassungsüberschreitend behandelten Patienten des BAT-Arms vor.

Der pU führt aus, dass sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar seien. Somit seien die Ergebnisse der Gesamtpopulation des BAT-Arms für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Grundsätzlich wären in der vorliegenden Situation (nur ein Teil der Patienten im Kontrollarm wurde zulassungskonform behandelt) nach BAT stratifizierte Auswertungen der beiden Studienarme notwendig. Dazu hätte jedem Patienten schon vor der Randomisierung eine mögliche BAT zugewiesen werden müssen. In der Studie RESPONSE wurde die BAT im Kontrollarm jedoch erst nach der Randomisierung der Patienten zugewiesen, somit sind nach BAT stratifizierte Auswertungen nicht möglich.

Ein Vergleich aller Patienten des Ruxolitinibarms nur mit der Gruppe der zulassungskonform behandelten Patienten im BAT-Arm würde die Randomisierung der Studie aufbrechen.

Gemäß der Methoden des Instituts erfolgen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Rahmen der Zulassung. Deswegen werden Studien, in denen weniger als 80 % der Patienten in einem Studienarm zulassungskonform behandelt wurden, in der Regel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Ausnahme bilden Situationen, in denen hinreichend sicher und plausibel gezeigt wurde, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonform behandelte Zielpopulation übertragen werden können [11]. Zwar zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede in den Ereignisraten zwischen der zulassungskonform behandelten und der nicht zulassungskonform behandelten Population. Allerdings waren die Ergebnisse für die entscheidungsrelevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und den zulassungskonform behandelten Patienten im Allgemeinen kongruent, und auch bei den Patientencharakteristika zu Studienbeginn gab es keine auffälligen Unterschiede (siehe Tabelle 25 bis Tabelle 30 in Anhang B).

Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der RESPONSE-Studie herangezogen. Aufgrund des großen Anteils der nicht zulassungskonform behandelten Patienten können dabei nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Design der Studie RESPONSE sind insgesamt nachvollziehbar. Eine ausführliche Erläuterung des Studiendesigns ist Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Studienpopulation

In die Studie RESPONSE wurden erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera eingeschlossen, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4A an, dass für die Studie RESPONSE die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sei. Zur Begründung führt der pU an, dass die Studie ausschließlich Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, einschließt und dass das mediane Erkrankungsalter für die Studienpopulation den Angaben der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für Deutschland [5] entspricht. Des Weiteren beschreibt der pU, dass ca. 87 % der Studienpatienten in Europa, den USA, Kanada und Australien leben und überwiegend weiß sind. Die in die Studie RESPONSE eingeschlossenen Patienten wiesen einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) auf. Inwieweit die Ergebnisse auf Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand übertragbar sind, ist unklar.

Zusammenfassung

Die vom pU aufgeführten Angaben sind insgesamt nachvollziehbar.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte bis auf folgende Punkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung, die sich auf die Ergebnisse aus der Auswertung der Gesamtpopulation zu Woche 32 bezieht, wird gefolgt.

Die Ergebnisse der durch die Patienten selbst berichteten Endpunkte (Symptome der Erkrankung [EORTC QLQ-C30], Gesundheitszustand [PGIC], gesundheitsbezogene Lebensqualität [EORTC QLQ-C30]) schätzt der pU als potenziell hoch verzerrt ein. Er begründet dies mit dem offenen Design der Studie. Dieser Bewertung wird grundsätzlich gefolgt. Abweichend vom pU wird jedoch neben der fehlenden Verblindung auch die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips als verzerrender Aspekt identifiziert. Der pU hat nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten nicht eingegangen sind (> 10 %) bzw. dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte) ist.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte Gesamtmortalität, Pruritus, Muskelspasmen und Dyspnoe für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. In Falle der Gesamtmortalität wurde es als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu Pruritus, Muskelspasmen und Dyspnoe wurden dagegen als potenziell hoch verzerrt bewertet, da es sich um subjektiv berichtete Endpunkte bei einem offenen Studiendesign handelt. Die Ergebnisse für den Endpunkt Transformation der Erkrankung hat der pU zwar in Modul 4A dargestellt, hierfür jedoch keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Nachträglich wurde hier das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte, die vom pU zwar betrachtet wurden, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Gleiches gilt für den Endpunkt Abbruch wegen UE, für den keine verwertbaren Daten vorliegen, und die Gesamtrate der UE, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Es wird in der Studie RESPONSE als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten bzw. bis zum Studienende erhoben.

Morbidität

- Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße: nicht eingeschlossen

Bei dem Endpunkt Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Die Einzelkomponenten des Endpunkts sind nicht per se patientenrelevant. Dies wird nachfolgend begründet.

- Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit: nicht eingeschlossen

Der pU schätzt die Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit als unmittelbar patientenrelevant ein. Der pU beschreibt, dass ein erhöhter Hämatokrit mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel, Parästhesien, Akrozyanose und Erythromelalgie einhergehe und zitiert mehrere Quellen [12-16]. Des Weiteren gebe es einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatokrit und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse, auch hierfür zitiert er eine Reihe von Quellen [5,12-15,17-19].

Der pU beschreibt, Phlebotomien seien für die Patienten belastend und brächten Nebenwirkungen wie Schwindel, Fatigue, Hämatome, Schmerzen, Irritation oder Schädigung von Nerven in der Nähe der Punktionsstelle, Übelkeit, Erbrechen sowie vasovagale Synkopen mit sich und zitiert wiederum eine Reihe von Quellen [20-24].

Aus der oben genannten Beschreibung wird deutlich, dass auch der pU den Einschluss der Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit mit Surrogateigenschaften für patientenrelevante Endpunkte begründet. Surrogate werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurden [11]. In den vom pU zitierten Publikationen finden sich jedoch keine Angaben zur Surrogatvalidierung.

Darüber hinaus sind thromboembolische Ereignisse, Symptomatik der Erkrankung und Nebenwirkungen direkt messbar und gehen als Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

- Reduktion der Milzgröße: nicht eingeschlossen

Die Patientenrelevanz des Endpunkts Splenomegalie erschließt sich nicht unmittelbar, da der Endpunkt mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde. Der pU beschreibt, eine

Splenomegalie sei mit Symptomen wie Bauchschmerzen, vorzeitigem Sättigungsgefühl, Übelkeit und Gewichtsverlust assoziiert. Auch nennt der pU Milzinfarkte und die portale Hypertonie als mögliche Komplikationen. Darüber hinaus gehe eine Vergrößerung der Milz mit einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes einher. Eine Reduktion der Milzgröße bringe eine Verringerung der Symptomatik mit sich. Zum Beleg zitiert er eine Reihe von Quellen [7,25-28].

In der Nutzenbewertung wird die Reduktion der Milzgröße als Surrogatparameter betrachtet. Surrogate werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurden [11]. In den vom pU zitierten Publikationen finden sich jedoch keine Angaben zur Surrogatvalidierung.

Darüber hinaus ist die Symptomatik direkt messbar und wird in der Nutzenbewertung als Endpunkt erhoben.

- Vollständige hämatologische Remission und klinisch-hämatologisches Ansprechen: nicht eingeschlossen

Bei den Endpunkten „vollständige hämatologische Remission“ und „klinisch-hämatologisches Ansprechen“ handelt es sich um kombinierte Endpunkte aus den Komponenten Phlebotomie-Freiheit, Reduktion des Milzvolumens, Tod, Übergang in eine Myelofibrose oder Leukämie, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl. Zu diesen Endpunkten liegen jeweils verschiedene Operationalisierungen vor. Bei Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens handelt es sich um nicht validierte Surrogatparameter (siehe oben). Das Gesamtüberleben und der Übergang in eine Myelofibrose oder Leukämie gehen als eigenständige Endpunkte in die Nutzenbewertung ein. Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl sind als Laborparameter nicht per se patientenrelevant.

- Thromboembolische Ereignisse: eingeschlossen
- Linderung der Krankheitssymptomatik (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form [MPN-SAF]): nicht eingeschlossen

Der pU erhebt den Endpunkt Linderung der Krankheitssymptomatik mit dem MPN-SAF. Der MPN-SAF misst die Krankheitssymptomatik anhand von 14 Items: Juckreiz, Völlegefühl / vorzeitiges Sättigungsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, Schwitzen im Wachzustand, Müdigkeit, Bauchbeschwerden, Taubheitsgefühl / Kribbeln in Händen / Füßen, Konzentrationsprobleme, Schwindel, Rötung der Haut, Sehstörungen, Ohrgeräusche. Die Symptome werden täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs auf einer Skala von 0 (keine Belastung durch das Symptom) bis 10 (am schlimmsten vorstellbare Belastung durch das Symptom) für die zurückliegenden 24 Stunden abgefragt. Aus den Scores der einzelnen Symptome ergeben sich durch Addition ein Gesamtscore und verschiedene Teilscores. Der pU präsentiert folgende Auswertungen:

- Total Symptom Score aller 14 Items (TSS-14)
- Total Symptom Score der ersten 5 Items (TSS-5)
- Total Symptom Score der splenomegaliebedingten Symptome (TSS-S)
- Total Symptom Score der hyperviskositätsbedingten Symptome (TSS-H)
- Total Symptom Score der zytokinbedingten Symptome (TSS-C)

Der pU wertet jeweils die Linderung der Krankheitssymptomatik, gemessen mit den oben genannten Scores als Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ im Vergleich zu Studienbeginn, aus.

Der pU hat den MPN-SAF selbst entwickelt und bisher auf Inhaltsvalidität hin geprüft. Dies wird in einem Evidenzdossier dokumentiert [29]. Demzufolge sind die Validierungen der Übersetzungen des Instruments noch nicht abgeschlossen. Bei den vorgelegten Auswertungen zu den Einzelsymptomen des MPN-SAF fällt auf, dass zahlreiche Werte fehlen (30 % im Interventionsarm und ca. 27 % im Kontrollarm der Studie). Der Anteil der fehlenden Werte ist somit wesentlich höher als bei den ebenfalls in der Studie erhobenen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und PGIC. Dabei unterscheiden sich die Ausgangswerte in den beiden Studienarmen in diesen reduzierten Populationen teilweise deutlich. In der Gesamtschau, auch unter Berücksichtigung der ohnehin reduzierten Aussagesicherheit aufgrund des großen Anteils nicht zulassungskonform behandelter Patienten, sind die verschiedenen TSS und auch die Veränderungen der einzelnen Symptomscores insgesamt nicht interpretierbar.

- Linderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen [30]. Die Symptomskalen des Instruments werden zur Messung der Krankheitssymptomatik herangezogen. Eine ausführliche Beschreibung des EORTC QLQ-C30 erfolgt nachfolgend im Rahmen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): eingeschlossen

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Dossier anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Eine Symptomskala und sowie einzelne Items zu Symptomskalen beziehungsweise Symptomen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) ergänzen das Instrument [30]. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU legt für die einzelnen Skalen (zu Symptomatik und Lebensqualität) Mittelwerte zu Studienbeginn und Mittelwertdifferenzen nach 16 Wochen und nach 32 Wochen gegenüber Studienbeginn vor. Diese Auswertungen sind grundsätzlich adäquat und wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Allerdings musste für die Relevanzbewertung der Ergebnisse ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) herangezogen werden, da der pU keine Responderanalysen mit einem validierten individuellen Responsekriterium vorgelegt hat. Für das Instrument EORTC QLQ-C30 wurden solche Responsekriterien für einen klinisch relevanten Unterschied (minimal important difference [MID]) jedoch ermittelt [31].

- Gesundheitszustand (Patients Global Impression of Change [PGIC]): eingeschlossen

Der pU zieht den PGIC als Instrument für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heran und verweist auf verschiedene andere Studien, in denen der PGIC zum Einsatz kam [32-36].

Der PGIC erfasst mit einer Frage die Veränderung des klinischen Gesamtzustands im Vergleich zum Behandlungsbeginn auf einer 7-stufigen Skala („sehr viel besser“, „viel besser“, „wenig besser“, „keine Veränderung“, „wenig schlechter“, „viel schlechter“, „sehr viel schlechter“), und zwar durch den Patienten. Der pU legt eine deskriptive Auswertung mit den Verteilungen der Patienten-Rückmeldungen in beiden Behandlungsarmen vor. Für einen Vergleich von Ruxolitinib mit BAT wurde daher nachträglich eine eigene Berechnung des exakten Tests von Fisher in der 14-Felder-Tafel vorgenommen.

Abweichend vom pU wird der Gesundheitszustand erhoben mit dem PGIC der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen.
- schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4): eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund UE: eingeschlossen

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, lagen keine interpretierbaren Daten vor, da nur in der Kontrollgruppe die Patienten die Therapie aufgrund eines UE wechseln konnten, ohne dass dies als Therapieabbruch wegen UE gezählt wurde.

- UE von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU bezieht diejenigen unerwünschten Ereignisse in seine Betrachtung ein, die in der Studie bei mehr als 10 % der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind. Die Operationalisierung erfolgte über MedDRA Preferred Term (PT).

Darüber hinaus subsummiert der pU in Modul 4A eine Reihe von UE nach Standardized MedDRA Query (SMQ) bzw. System Organ Class (SOC) (Anämie, Thrombozytopenie, Blutungen [jeweils SMQ] und Infektionen [SOC]) sowie Transformation der Erkrankung. Die Auswahl trifft der pU auf Basis des Nebenwirkungsprofils der Intervention.

Dem wird für die Nutzenbewertung nicht gefolgt. In den vom pU vorgelegten Auswertungen zu den SMQ zeigen sich nur vereinzelt schwere UE (CTCAE-Grad 3 / 4) bzw. SUE. Insgesamt zeigten sich keine relevanten Ergebnisse. Daher wird auf die Darstellung der SMQ verzichtet. Stattdessen werden die in der Studie RESPONSE häufiger aufgetretenen UE gelistet (siehe Anhang A). Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Häufigkeit, der Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Folgende UE von speziellem Interesse wurden dementsprechend in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Pruritus (PT)
- Muskelspasmen (PT)
- Dyspnoe (PT)
- Transformation der Erkrankung: eingeschlossen

Der Endpunkt „Transformation der Erkrankung“ ist durch die PTs akute Leukämie und Myelofibrose operationalisiert.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionstermen zur Studie RESPONSE in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.3 dar.

Der pU untersucht in seinem Dossier Effektmodifikationen zu den Merkmalen:

- Geschlecht
- Alter (< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre)
- Hydroxyurea-Status (Resistenz / Intoleranz)
- Tastbare Milzlänge zu Studienbeginn
- Hautfarbe (Weiße / Nicht-Weiße)
- Land (USA / andere)
- Ethnie (Latino / Nicht-Latino)

Der pU beschränkt die Subgruppenanalysen auf die Interventions- und die Kontrollgruppe, wie sie randomisiert wurden, und liefert keine Subgruppenanalysen für die zulassungskonform bzw. zulassungüberschreitend behandelten Patienten der Kontrollgruppe. Die Subgruppenanalyse wurden anhand der oben genannten Merkmale nur für den primären Endpunkt der Studie RESPONSE in der Operationalisierung Anteil der Patienten mit Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße um $\geq 35\%$ nach 32 Wochen durchgeführt. Darüber hinaus legt der pU für das Merkmal Thrombozyten-/Leukozyten-Status zu Studienbeginn (normal vs. anormal) eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt vollständige hämatologische Remission in der Operationalisierung Anteil der Patienten mit diesem Endpunkt vor.

Die gesetzlichen Vorgaben zur Untersuchung von Effektmodifikationen sind durch die Auswahl der Merkmale Alter, Region und Krankheitsschwere erfüllt. Die für das Merkmal Region ausgewählte Operationalisierung ist nicht geeignet, den Effektmodifikator hinreichend zu untersuchen, wurde aber a priori festgelegt. Allerdings wären Subgruppenanalysen über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg erforderlich. Diese lagen in dem Dossier des pU jedoch nicht vor.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Ruxolitinib die Studie RESPONSE heran. Diese schätzt er als auf Studienebene niedrig verzerrt ein und ordnet sie der Evidenzklasse 1b zu. Der pU erachtet das Verzerrungspotenzial für alle von ihm präsentierten Endpunkte mit Ausnahme der subjektiv erfassten Endpunkte (Linderung der Krankheitssymptomatik [MPN-

SAF, EORTC QLQ-C30] und gesundheitsbezogene Lebensqualität [EORTC QLQ-C30, PGIC]) als niedrig. Zusammenfassend schätzt der pU die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens als „hoch“ ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie auf Studienebene ebenfalls als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Die Endpunkte Mortalität, thromboembolische Ereignisse, Transformation der Erkrankung, SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3/4) wurden als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (PGIC) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie die spezifischen UE Endpunkte Pruritus, Muskelspasmen und Dyspnoe wurden als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

In der Studie wurden im Kontrollarm der Studie nur ca. 75 % der Patienten zulassungskonform behandelt. Nach eingehender Prüfung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der RESPONSE-Studie herangezogen. Dies ist möglich, weil der pU Ergebnisse zur Population mit zulassungskonformer Behandlung präsentiert und die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch ist. Es ist jedoch zu beachten, dass die ursprüngliche Randomisierung der Studie durch das Vorgehen des pU nicht aufrechterhalten bleibt. Dies geht mit einer erhöhten Ergebnisunsicherheit einher, sodass insgesamt nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden können.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Ruxolitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, einen beträchtlichen Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit „hoch“ ab, und zwar für alle vom ihm in die Bewertung eingeschlossenen Nutzenendpunkte. Für die Endpunkte bezüglich der Nebenwirkungen sieht der pU keinen größeren oder geringeren Schaden von Ruxolitinib gegenüber der BAT. Die Einschätzung des pU beruht auf der Studie RESPONSE.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Hinsichtlich der Ergebnissicherheit wird vom pU abgewichen, da sich aus der Studie RESPONSE wie in den Abschnitten 2.7.2.3.2 und 2.7.2.8.1 bereits erläutert, maximal Anhaltspunkte ableiten lassen. Die Endpunkte Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger

Phlebotomie-Freiheit und Reduktion der Milzgröße ≥ 35 %, Hämatokrit-Kontrolle bei gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit, Reduktion der Milzgröße ≥ 35 %, vollständige hämatologische Remission, klinisch-hämatologisches Ansprechen und Linderung der Krankheitssymptomatik (MPN-SAF) wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ruxolitinib ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ruxolitinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, in der Nutzenbewertung seien keine Surrogatendpunkte herangezogen worden. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3AA, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Polycythaemia vera stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib als erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der Verfügbarkeit von Therapieoptionen für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Da der pU keine Informationen zur Prävalenz der Polycythaemia vera in Deutschland finden konnte, legt er Daten aus dem europäischen Raum vor. Dem systematischen Review von Moulard et al. (2014) [37] entnimmt er eine Spanne zur Prävalenz von 5 bis 30 pro 100 000 Einwohner in der Europäischen Union. Zusätzlich führt der pU eine Literaturrecherche durch und identifiziert 3 weitere Quellen [38-40] deren Angaben zur Prävalenz der Polycythaemia vera innerhalb der Spanne von Moulard et al. (2014) liegen. Der pU überträgt dies auf Deutschland und berechnet anhand der Einwohnerzahl für Deutschland 4045 bis 24 270 Patienten mit Polycythaemia vera.

Zudem ermittelt der pU den Anteil der Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind. Er gibt an, dass 29 % der Patienten mit Hydroxyurea behandelt werden. Diese Angabe stammt aus einer vom pU in Auftrag gegebenen Marktforschungsstudie [41], welche 50 Hämatologen und Onkologen befragt. Des Weiteren identifiziert der pU 3 Publikationen [10,42,43], die den Anteil der Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea angeben. Der Veröffentlichung von Alvarez-Larran et al. (2012) [42] entnimmt er einen Anteil von 24,1 %. Die weiteren 2 Quellen bewertet der pU als nicht relevant. Dies begründet er damit, dass sich Miguel et al. (2010) [43] nicht ausschließlich auf die Polycythaemia vera beziehen und Sever et al. (2014) [10] die Daten von Alvarez-Larran et al. (2012) [42] zitieren.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86 % weist der pU 244 bis 1465 gesetzlich versicherte Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Es ist nachvollziehbar, dass der pU epidemiologische Daten aus dem europäischen Raum vorlegt, da er keine Informationen zur Prävalenz in Deutschland finden konnte. Die Übertragbarkeit dieser Daten auf Deutschland ist jedoch unklar.

Die Annahme, dass 29 % der Patienten mit Hydroxyurea behandelt werden, basiert auf einer vom pU in Auftrag gegebenen Marktforschungsstudie [41]. Die Methode der Datenerhebung wird nicht hinreichend nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt außerdem unklar, ob es sich hierbei ausschließlich um diejenigen Patienten handelt, die Hydroxyurea gut vertragen. Folglich fehlte der Anteil an Patienten, der mit Hydroxyurea in der Vergangenheit behandelt wurde und derzeit bereits resistent oder intolerant ist.

Die Angabe zur Größe der GKV-Zielpopulation ist dadurch mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren zunimmt. Dies ist aufgrund des demografischen Wandels und der hohen Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten der Krankheit nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA bestimmt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea infrage [44]. Der pU operationalisiert dies mit folgenden Wirkstoffen: Hydroxyurea, Interferon alfa, Peginterferon alfa, Anagrelid und Lenalidomid. In der Indikation der Polycythaemia vera liegt nur für das Arzneimittel Hydroxyurea eine Zulassung vor; der pU weist ebenfalls daraufhin, dass lediglich die Therapie mit Hydroxyurea zulassungskonform sei. Aus diesem Grund werden die übrigen vom pU dargestellten medikamentösen Vergleichstherapien in dieser Bewertung nicht berücksichtigt. Des Weiteren ermittelt der pU Kosten für folgende nichtmedikamentöse Behandlungen: Aderlass, Splenektomie, Milzbestrahlung und allogene Stammzelltransplantation.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt an, dass erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera sowohl Ruxolitinib als auch Hydroxyurea kontinuierlich an 365 Tagen einnehmen müssen. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,45].

Des Weiteren gibt der pU an, dass nichtmedikamentöse Behandlungen individuell nach Bedarf erfolgen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt für Ruxolitinib einen täglichen Verbrauch von 2-mal 5 mg bis 2-mal 25 mg an. Die Angabe des pU entspricht der Fachinformation [3].

Der pU gibt für Hydroxyurea einen täglichen Verbrauch von 500 mg bis 1000 mg an. Die Angabe des pU entspricht der Fachinformation [45].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ruxolitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2015 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Hydroxyurea geben zwar korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2015 wieder, beziehen sich zum einen jedoch auf Importarzneimittel. Diese werden bei der Angabe zu Kosten eines Arzneimittels generell nicht berücksichtigt. Zum anderen ist die Vorgehensweise zur Ermittlung des oberen Wertes der Kostenspanne nicht nachvollziehbar, da der pU nicht die für die Behandlungsdauer wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wählt. Der pU geht wie folgt vor: Er ermittelt die Kosten für Hydroxyurea mit einem täglichen Verbrauch von 500 mg, indem er ein Präparat mit einer Wirkstärke von 500 mg auswählt. Dies ist nachvollziehbar. Des Weiteren ermittelt er die Kosten für Hydroxyurea mit einem täglichen Verbrauch von 1000 mg, indem er ein Präparat mit einer Wirkstärke von 1000 mg auswählt. Dies ist hingegen nicht nachvollziehbar, da das Präparat mit der Wirkstärke von 1000 mg ausschließlich in der Packungsgröße der Normierung N1 vorliegt. Wirtschaftlicher wäre die Verordnung von 2-mal täglich 500 mg Hydroxyurea, wodurch deutlich geringere Arzneimittelkosten entstehen.

Für nichtmedikamentöse Behandlungen gibt der pU an, dass Aderlass eine Teilleistung von Gebührenordnungspositionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und als solche nicht eigenständig berechnungsfähig ist. Dies ist nachvollziehbar und plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten der Splenektomie, der Milzbestrahlung und der allogenen Stammzelltransplantation entsprechen einer stationären Behandlung und wurden mithilfe des Webgroupers der „Diagnosis Related Groups (DRG) Research Group“ der Universität Münster berechnet. Die Angaben des pU zu den Kosten der Splenektomie und der Milzbestrahlung im Rahmen der stationären Behandlung sind nachvollziehbar und plausibel. Es ist zu berücksichtigen, dass eine Milzbestrahlung bei Patienten in gutem Allgemeinzustand

jedoch auch ambulant durchgeführt werden kann. Hierfür macht der pU keine Angabe. Zur Ermittlung der Kosten der allogenen Stammzelltransplantation wählt der pU folgenden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS): 8-805.42 (Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen; allogene, HLA-identisch, verwandter Spender; nach In-vitro-Aufbereitung). Daraus resultiert folgende DRG: A04B. Es ist davon auszugehen, dass eine In-vitro-Aufbereitung bei der allogenen Stammzelltransplantation in der Indikation der Polycythaemia vera nicht notwendig ist, was folglich zu geringeren Kosten führt. Des Weiteren hat der pU Zusatzentgelte aus dem Fallpauschalen-Katalog [46] sowie krankenhausindividuelle Entgelte aus dem DRG Entgelttarif für stationäre Krankenhausleistungen des Universitätsklinikum Heidelberg [47] entnommen. Die Vorgehensweise des pU ist prinzipiell nachvollziehbar und plausibel. Der pU erläutert allerdings nicht die Wahl der jeweiligen OPS-Kodes, die er für Zusatzentgelte für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sowie Thrombozytenpräparaten berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ruxolitinib sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus der Fachinformation [3]. Die angegebenen Kosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr.

Bei Anwendung von Hydroxyurea ermittelt der pU Kosten für eine wöchentliche Durchführung eines mechanisierten Blutbildes (0,50 € EBM-Ziffer 32120). Die Fachinformation sieht außerdem eine regelmäßige Überwachung der Leber- und Nierenfunktion vor [45]. Der pU nimmt an, dass entsprechende Untersuchungen 1-mal pro Monat erfolgen. Zur Überwachung der Nierenfunktion setzt der pU Kosten für die Durchführung einer Inulin-Clearance (11,20 € EBM-Ziffer 32196) an. Dies wird als nicht notwendig bewertet und alternativ eine Bestimmung des Kreatininwerts (0,25 € EBM-Ziffer 32066) befürwortet. Des Weiteren veranschlagt er 1-mal pro Quartal eine Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 23 403,31 € bis 46 075,41 € für Ruxolitinib. Die Angabe des unteren Wertes der Spanne ist plausibel. Der obere Wert der Spanne entspricht einem täglichen Verbrauch von 2-mal 20 mg Ruxolitinib. Bei einem gemäß Fachinformation [3] maximalen täglichen Verbrauch von 2-mal 25 mg entstehen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 69 478,14 € Im 1. Behandlungsjahr fallen außerdem geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 467,20 € bis 10 825,90 € für Hydroxyurea. Diese Angaben beziehen sich nur auf die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in den vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten pro Patient nicht enthalten. Aus diesem Grund und weil der pU mit dem Preis eines Importarzneimittels rechnet, ergeben Neuberechnungen einen unteren Wert von

570,94 € Für den oberen Wert der Spanne ergeben sich unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 genannten Kritikpunkte Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1095,11 €

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 0,00 € für die Behandlung mit Aderlass. Diese Angabe ist plausibel, da Aderlass eine Teilleistung von Gebührenordnungspositionen des EBM und als solche nicht eigenständig berechnungsfähig ist.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 4963,12 € für die Splenektomie. Diese Angabe ist plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 4517,22 € für die Milzbestrahlung. Diese Angabe ist für die stationäre Behandlung plausibel. Für die ambulante Durchführung macht der pU keine Angabe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 115 948,22 € für die allogene Stammzelltransplantation. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 73 257,60 € bis 78 114,10 €. Die Abweichung ergibt sich daraus, dass in der Neuberechnung nur OPS berücksichtigt wurden, die eine In-vitro-Aufbereitung nicht beinhalten. Dabei zugrunde gelegte DRGs sind A04C bzw. A04D.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Ruxolitinib von einem Versorgungsanteil von 85,5 % aus, da im Rahmen der RESPONSE-Studie eine Therapieabbruchrate von 15,5 % beobachtet wurde [48].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angabe zur Größe der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.

Bei den vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient ist für Ruxolitinib von einer Unterschätzung auszugehen, da der obere Wert der Spanne lediglich einem täglichen Verbrauch von 2-mal 20 mg Ruxolitinib entspricht. Gemäß Fachinformation ist ein Verbrauch von bis zu 2-mal 25 mg pro Tag möglich. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Hydroxyurea enthalten keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, des Weiteren berücksichtigt der pU Importarzneimittel. Dadurch stellt der untere Wert der Spanne eine Unterschätzung dar. Der obere Wert der Spanne stellt eine deutliche Überschätzung dar, da der pU für einen täglichen Verbrauch von 1000 mg Hydroxyurea ein Präparat in der Packungsgröße der Normierung N1 wählt. Wirtschaftlicher wäre die Verordnung von 2-mal täglich 500 mg Hydroxyurea, wodurch deutlich geringere Arzneimittelkosten entstehen.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Aderlass als auch für die Splenektomie sowie Milzbestrahlung im Rahmen der stationären Behandlung nachvollziehbar und plausibel. Es ist zu berücksichtigen, dass eine Milzbestrahlung bei Patienten in gutem

Allgemeinzustand auch ambulant durchgeführt werden kann. Hierfür macht der pU keine Angabe. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient für die allogene Stammzelltransplantation sind überschätzt, da der pU eine In-vitro-Aufbereitung berücksichtigt, welche in der Indikation der Polycythaemia vera jedoch nicht notwendig ist.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1 des Dossiers befinden sich allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus von Ruxolitinib und zu Hydroxyurea, dem zytoreduktiven Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den gültigen Zulassungsstatus von Ruxolitinib in Deutschland dar [3]. Die Angaben sind ausreichend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ruxolitinib ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind [3].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ruxolitinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) sind.	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Rethera- pie mit Hydroxyurea infrage.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Ruxolitinib	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind	244 bis 1465 ^a	Die Angabe des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Ruxolitinib	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind	23 403,31 bis 46 075,41 ^a	Der obere Wert der Spanne entspricht einem täglichen Verbrauch von 2-mal 20 mg Ruxolitinib und stellt damit eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten pro Patient dar. Bei einem Verbrauch von 2-mal 25 mg entstehen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 69 478,14 €
Hydroxyurea		467,20 bis 10 825,90 ^a	Die Angaben des pU enthalten keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, des Weiteren berücksichtigt der pU Importarzneimittel. Dadurch stellt der untere Wert eine Unterschätzung dar. Der obere Wert der Spanne stellt eine deutliche Überschätzung dar, da der pU für einen täglichen Verbrauch von 1000 mg Hydroxyurea ein Präparat in der Packungsgröße der Normierung N1 wählt. Wirtschaftlicher wäre die Verordnung von 2-mal täglich 500 mg Hydroxyurea. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 570,94 € bis 1095,11 €
Aderlass		0,00 ^a	Die Angabe des pU ist plausibel, da Aderlass eine Teilleistung von Gebührenordnungspositionen des EBM und als solche nicht eigenständig berechnungsfähig ist.
Splenektomie		4963,12 ^a	Die Angabe des pU ist plausibel.
Milzbestrahlung		4517,22 ^a	Die Angabe des pU ist für die stationäre Behandlung plausibel. Eine Milzbestrahlung kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand auch ambulant durchgeführt werden. Hierfür macht der pU keine Angabe.
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind	115 948,22 ^a	Die Angabe des pU ist überschätzt, da der pU eine In-vitro-Aufbereitung berücksichtigt, welche in der Indikation der Polycythaemia vera jedoch nicht notwendig ist. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 73 257,60 € bis 78 114,10 €
<p>a: Angaben des pU EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Eine Behandlung mit Jakavi® sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden. Vor Beginn der Therapie und in der Phase der DosisEinstellung muss das Blutbild regelmäßig überwacht werden.

Wenn Jakavi® zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen gegeben wird, sollte die Dosis von Jakavi® um ca. 50% reduziert und eine häufigere Überwachung hämatologischer Parameter und von Hinweisen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sind Dosisanpassungen zu beachten. Ebenso sind Leber- bzw. Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen und das Blutbild häufiger zu kontrollieren.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt. Dennoch sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit Therapiebeginn gekommen ist.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jakavi® bei Schwangeren vor. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Jakavi® während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Jakavi® effektiv verhüten. Jakavi® darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi® gehandhabt. Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Es kann daneben auch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Patienten sollten hinsichtlich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender bakterieller, mykobakterieller, fungaler und viraler Infektionen untersucht werden. Mit einer Jakavi®-Therapie sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden. Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Jakavi® behandelt wurden, berichtet. Diese Patienten sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden

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

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi® verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden.

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Jakavi® kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von Symptomen kommen. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Jakavi®-Dosis in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des Ausschleichens nicht bewiesen ist.

Jakavi® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Weitere detaillierte Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Ruxolitinib (Jakavi®) unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beige-fügt.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Novartis. Jakavi Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Lengfelder E, Baerlocher GM, Gisslinger B, Griebßhammer M, Petrides PE. Polycythaemia Vera (PV) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 06.2014 [Zugriff: 09.07.2015]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>.
6. 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): 761-770.
7. Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemia. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(4): 62-68.
8. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012; 120(2): 275-284.
9. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(6): 507-516.
10. Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(12): 2685-2690.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
12. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013; 122(13): 2176-2184.
13. Adams BD, Baker R, Lopez JA, Spencer S. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(3): 585-602.
14. McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(1): 101-111.

15. Vannucchi AM, Guglielmelli P. JAK2 mutation-related disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(5): 496-506.
16. Rüfer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Med Forum* 2003; 23(43): 1026-1033.
17. 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. *Ann Hematol* 2010; 89(7): 691-699.
18. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2012; 368(1): 22-33.
19. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet* 1978; 2(8102): 1219-1222.
20. National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment (PDQ): Polycythemia vera [online]. 05.08.2014. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page3>.
21. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus* 2013; 12(Suppl 1): S75-S83.
22. Deacon B, Abramowitz J. Fear of needles and vasovagal reactions among phlebotomy patients. *J Anxiety Disord* 2006; 20(7): 946-960.
23. Newman BH. Blood donor complications after whole-blood donation. *Curr Opin Hematol* 2005; 11(5): 339-345.
24. 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 (Paris)* 2003; 43(5): 598-603.
25. Hensley B, Geyer H, Mesa R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(5): 609-617.
26. Geyer H, Mesa RA. Assessing disease burden in patients with classic MPNs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27(2): 107-119.
27. Geyer HL, Scherber R, Dueck AC, Kiladijan 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. *Blood* 2014; 124(21): Abstract 1848.
28. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009; 113(22): 5394-5400.

29. Incyte Corporation. Ruxolitinib: evidence dossier; patient reported outcome measurement strategy; symptoms of polycythemia vera [unveröffentlicht]. 2012.
30. 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. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
31. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
32. 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 Res Treat* 2012; 2012: 621619.
33. 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): 1495-1503.
34. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004; 27(1): 26-35.
35. Boomershine CS, Emir B, Wang Y, Zlateva G. Simplifying fibromyalgia assessment: the VASFIQ brief symptom scale. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011; 3(5): 215-226.
36. 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. *Eur J Pain* 2004; 8(4): 283-291.
37. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014; 92(4): 289-297.
38. European Medicines Agency. Jakavi: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002464/II/0016 [online]. 22.01.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002464/WC500185658.pdf.
39. Orphanet. Prevalence of rare diseases: bibliographic data; listed in alphabetical order of disease or group of diseases [online]. 05.2014 [Zugriff: 24.04.2015]. (Orphanet Report Series: Rare Diseases Collection; Band May 2014, Number 1). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
40. Roaldsnes C, Waage A, Norgaard M, Ghanima W. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in Norway [online]. In: 56th ASH Annual Meeting & Exposition; 06.-09.12.2014; San Francisco, USA. 17.12.2014 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper72272.html>.

41. Psyma. Jakavi in der Indikation Polycythaemia vera (PV); Pre-launch Positionierungs-Studie [unveröffentlicht]. 2015.
42. 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): 1363-1369.
43. Miguel G, Santiago S, Enriqueta A, Inmaculada I, Rosa R, Jimenez A et al. Gene expression profile in JAK2 V617F positive polycythemia vera and essential thrombocythemia related to response to hydroxyurea treatment. *Haematologica* 2010; 95(Suppl 2): 400.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2015-B-004; Ruxolitinib zur Behandlung der Polycythaemia vera [unveröffentlicht]. 2015.
45. Medac. Syrea 500 mg Kapsel: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 20.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
46. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog [online]. 23.09.2014 [Zugriff: 26.05.2015]. URL: http://www.g-drg.de/cms/inek_site_de/G-DRG-System_2015/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2015.
47. Universitätsklinikum Heidelberg. DRG Entgelttarif für stationäre Krankenhausleistungen [online]. 01.01.2015 [Zugriff: 26.05.2015]. URL: http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Patienten_Info/PDF/2015-01-01_DRG_Entgelttarif_fuer_stationaere_Krankenhausleistungen_ab_01.01.2015.pdf.
48. Novartis. 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): study CINC424B2301; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2014.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UE (im PT in $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis			
	n (%)			
	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 111	Behandlungsgruppe	
BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 83			BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zü} = 28	
RESPONSE				
Gesamtrate UE	105 (95,5)	104 (93,7)	76 (91,6)	28 (100,0)
Anämie	20 (18,2)	3 (2,7)	1 (1,2)	2 (7,1)
Kopfschmerz	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)
Ermüdung	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)
Schwindelgefühl	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)
Abdominalschmerz	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)

BAT: beste verfügbare Therapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n_{zk}: Anzahl zulassungskonform behandelter Patienten; n_{zü}: Anzahl zulassungsüberschreitend behandelter Patienten; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUE (im SOC in ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie SOC	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (% ^a)			
	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 111	Behandlungsgruppe	
			BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zü} = 28
RESPONSE				
Gesamtrate SUE	15 (13,6)	10 (9,0)	5 (6,0)	5 (17,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (3,6)	4 (3,6)	k. A.	k. A.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (3,6)	1 (0,9)	k. A.	k. A.
Herzerkrankungen	1 (0,9)	3 (2,7)	k. A.	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,8)	1 (0,9)	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,8)	0 (0)	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung BAT: beste verfügbare Therapie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n _{zk} : Anzahl zulassungskonform behandelter Patienten; n _{zü} : Anzahl zulassungsüberschreitend behandelter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus				

Tabelle 24: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3 / 4) (im PT in ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 111	Behandlungsgruppe	
			BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zi} = 28
RESPONSE				
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad 3 / 4)	36 (32,7)	32 (28,8)	19 (22,9)	13 (46,4)
Kopfschmerz	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0)
Diarrhö	0 (0)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0)
Ermüdung	0 (0)	3 (2,7)	2 (2,4)	1 (3,6)
Pruritus	1 (0,9)	4 (3,6)	3 (3,6)	1 (3,6)
Dyspnoe	3 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	4 (3,6)	2 (1,8)	2 (2,4)	0 (0)
Asthenie	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n _{zk} : Anzahl zulassungskonform behandelter Patienten; n _{zi} : Anzahl zulassungsüberschreitend behandelter Patienten; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus				

Anhang B – Sensitivitätsanalyse zu Basisdaten und Ergebnissen der Studie RESPONSE

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (demografische Merkmale)

Studie Charakteristika Kategorie	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 112	BAT Behandlungsgruppe	
			BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zii} = 28
RESPONSE				
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	59 (10)	58 (10)	62 (12)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	29 / 71	33 / 68 ^a	18 / 82
Hautfarbe [Weiße / Sonstige], n (%)	98 (89,1) / 12 (10,9)	96 (85,7) / 16 (14,3)	68 (81,9) / 15 (18,1)	27 (96,4) / 1 (3,6)
Therapieabbrecher Woche 32, n (%)	12 (10,9)	12 (10,7)	k. A.	k. A.
a: >100 % wegen Rundung				
BAT: beste verfügbare Therapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n _{zk} : Anzahl zulassungskonform behandelte Patienten; n _{zii} : Anzahl zulassungsüberschreitend behandelte Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich				

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Schweregrad der Erkrankung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 112	BAT Behandlungsgruppe	
			BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zü} = 28
RESPONSE				
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)	1 (3,6)
3 oder 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	106,8 (74,84)	114,9 (68,52)	113,9 (69,63)	121,6 (64,24)
Status bezüglich Hydroxyurea, 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)
Dauer der Therapie mit Hydroxyurea [Wochen], MW (SD)	262,8 (268,34)	244,8 (253,92)	249,6 (240,86)	230,8 (293,63)
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 [%], MW (SD)	43,6 (2,20)	43,9 (2,17)	44,1 (2,22)	43,4 (1,81)
Leukozyten [$10^9/l$], MW (SD)	17,6 (9,65)	19,0 (12,16)	18,3 (12,62)	20,9 (10,90)
Thrombozyten [$10^9/l$], MW (SD)	484,5 (323,33)	499,4 (318,60)	474,1 (313,24)	580,9 (330,31)
Milzgröße [cm unter dem Rippenbogen], MW (SD)	7,8 (5,10)	8,2 (5,61)	8,2 (5,52)	8,2 (6,04)
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)
keine Angabe	3 (2,7)	4 (3,6)	3 (3,6)	0 (0)
BAT: beste verfügbare Therapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; JAK: Januskinase; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n _{zk} : Anzahl zulassungskonform behandelter Patienten; n _{zü} : Anzahl zulassungsüberschreitend behandelter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie Charakteristika Kategorie	Ruxolitinib N = 110	BAT N = 112	BAT Behandlungsgruppe	
			BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 83	BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zü} = 28
RESPONSE				
Mediane Behandlungsdauer bis zur 32-Wochen-Visite [Wochen], M [Min; Max]	34,1 [1,1; 34,1]	34,0 [2,1; 34,1]	33,7 [2,1; 34,1] ^a 33,1 [0,1; 34,1] ^b	k. A.
Mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt am 15.01.2014 [Wochen], M [Min; Max]	81 [1,1; 156,3]	34 [2,1; 74,1]	33,7 [2; 74] ^a 33,1 [3; 37] ^b	k. A.
Mittlere Beobachtungsdauer [Tagen], MW (SD)				
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Endpunkte	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: 69 Patienten, die mit Hydroxyurea behandelt wurden b: 20 Patienten, die nur beobachtet wurden BAT: beste verfügbare Therapie; k.A.: keine Angabe; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n _{zk} : Anzahl zulassungskonform behandelter Patienten; n _{zü} : Anzahl zulassungsüberschreitend behandelter Patienten; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Tabelle 28: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt BAT Behandlungsgruppe	Ruxolitinib		BAT		Ruxolitinib vs. BAT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR
RESPONSE					
Mortalität					
Gesamt mortalität	110	0 (0)	111	0 (0)	
BAT (zulassungskonform)	110	0 (0)	83	0 (0)	
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	0 (0)	28	0 (0)	
Morbidität					
Thromboembolische Ereignisse	110	1 (0,9)	111	6 (5,4)	0,17
BAT (zulassungskonform)	110	1 (0,9)	83	3 (3,6)	0,27
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	1 (0,9)	28	3 (10,7)	0,06
Transformation der Erkrankung ^a	110	3 (2,7) ^b	111	1 (0,9) ^b	3,03 ^c
BAT (zulassungskonform)	110	3 (2,7) ^b	83	1 (0,9) ^b	2,26 ^c
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	3 (2,7) ^b	28	0 (0)	1,83 ^c
Nebenwirkungen					
UE	110	105 (95,5)	111	104 (93,7)	
BAT (zulassungskonform)	110	105 (95,5)	83	76 (91,6)	
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	105 (95,5)	28	28 (100)	
SUE	110	15 (13,6)	111	10 (9,0)	1,51
BAT (zulassungskonform)	110	15 (13,6)	83	5 (6,0)	2,24
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	15 (13,6)	28	5 (17,9)	0,86
schwere UE (CTCAE Grad 3 / 4)	110	36 (32,7)	111	32 (28,8)	1,14
BAT (zulassungskonform)	110	36 (32,7)	83	19 (22,9)	1,43
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	36 (32,7)	28	13 (46,4)	0,74
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten				
BAT (zulassungskonform)	keine verwertbaren Daten				
BAT (zulassungsüberschreitend)	keine verwertbaren Daten				
Pruritus	110	15 (13,6)	111	25 (22,5)	0,61 ^c
BAT (zulassungskonform)	110	15 (13,6)	83	20 (24,1)	0,57 ^c
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	15 (13,6)	28	5 (17,9)	0,76 ^c
Muskelspasmen	110	13 (11,8)	111	5 (4,5)	2,62 ^c
BAT (zulassungskonform)	110	13 (11,8)	83	2 (2,4)	4,90 ^c
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	13 (11,8)	28	3 (10,7)	1,10 ^c
Dyspnoe	110	11 (10,0)	111	2 (1,8)	5,55 ^c
BAT (zulassungskonform)	110	11 (10,0)	83	1 (1,2)	8,30 ^c
BAT (zulassungsüberschreitend)	110	11 (10,0)	28	1 (3,6)	2,80 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

a: Transformation in akute Leukämie bzw. Myelofibrose
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung von Effekt; im Falle fehlender Ereignisse in einem der Behandlungsarme mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden
BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 29: Ergebnisse (kategoriale Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Patienten mit einem Ereignis n (% ^a)				
	Ruxolitinib N = 94	BAT N = 103	Behandlungsgruppe		
			BAT (zulassungs- konform) n _{zk} = 77 ^a	BAT (zulassungs- überschreitend) n _{zii} = 26 ^a	
Endpunktkategorie	Endpunkt Kategorie				
RESPONSE					
Morbidität					
Gesundheitszustand (PGIC)					
	Sehr viel besser	35 (37,2)	4 (3,9)	1 (1,3)	3 (11,5)
	Viel besser	39 (41,5)	10 (9,7)	7 (9,1)	3 (11,5)
	Wenig besser	12 (12,8)	23 (22,3)	15 (19,5)	8 (30,8)
	Keine Veränderung	7 (7,4)	47 (45,6)	38 (49,4)	9 (34,6)
	Wenig schlechter	1 (1,1)	15 (14,6)	13 (16,9)	2 (7,7)
	Viel schlechter	0 (0)	4 (3,9)	3 (3,9)	1 (3,8)
	Sehr viel schlechter	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a: eigene Berechnung
 BAT: beste verfügbare Therapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
 n_{zk}: Anzahl zulassungskonform behandelter Patienten; n_{zii}: Anzahl zulassungsüberschreitend behandelter Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	Änderung	MWD ^b
Endpunktkategorie							
Instrument							
Skalen							
BAT Behandlungsgruppe							
RESPONSE							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)							
Fatigue ^c	89	37,70 (25,98)	-12,17 (23,40)	81	36,76 (26,33)	0,82 (18,74)	-12,60 Hedges' g: -0,61 ^d
BAT (zulassungskonform)	89	37,70 (25,98)	-12,17 (23,40)	59	36,5 (25,69)	0,9 (16,80)	-12,66 Hedges' g: -0,62 ^d
BAT (zulassungsüberschreitend)	89	37,70 (25,98)	-12,17 (23,40)	22	37,4 (28,60)	0,5 (23,63)	-12,49 Hedges' g: -0,54 ^d
Übelkeit / Erbrechen ^c	89	5,24 (12,71)	-1,50 (13,91)	80	4,79 (10,34)	0,21 (11,40)	-1,49
BAT (zulassungskonform)	89	5,24 (12,71)	-1,50 (13,91)	59	5,1 (9,91)	0,3 (11,78)	-1,71
BAT (zulassungsüberschreitend)	89	5,24 (12,71)	-1,50 (13,91)	21	4,0 (11,67)	0,0 (10,54)	-0,69
Schmerzen ^c	86	25,39 (25,79)	-11,05 (25,13)	80	24,38 (25,84)	0,21 (23,34)	-10,74 Hedges' g: -0,46 ^d
BAT (zulassungskonform)	86	25,39 (25,79)	-11,05 (25,13)	59	26,6 (27,00)	-2,8 (22,98)	-8,84 Hedges' g: -0,34 ^d
BAT (zulassungsüberschreitend)	86	25,39 (25,79)	-11,05 (25,13)	21	18,3 (21,67)	8,7 (22,74)	-15,77 Hedges' g: -0,79 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	Änderung	MWD ^b
Endpunktkategorie		Studien-	Woche 32		Studien-	Woche 32	
Instrument		beginn	MW (SD)		beginn	MW (SD)	
Skalen		MW (SD)			MW (SD)		
BAT Behand-							
lungsgruppe							
RESPONSE							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)							
Dyspnoe ^c	89	22,47 (28,33)	-5,99 (27,32)	80	19,58 (26,88)	2,50 (21,07)	-7,22 Hedges' g: -0,34 ^d
BAT (zulassungs- konform)	89	22,47 (28,33)	-5,99 (27,32)	59	23,2 (28,54)	0,0 (22,32)	-6,31 Hedges' g: -0,23 ^d
BAT (zulassungs- überschreitend)	89	22,47 (28,33)	-5,99 (27,32)	21	9,5 (18,69)	9,5 (15,43)	-9,23 Hedges' g: -0,60 ^d
Schlafstörungen ^c	89	26,97 (30,52)	-11,99 (32,66)	81	37,04 (32,91)	-7,82 (22,53)	-9,41 Hedges' g: -0,15 ^d
BAT (zulassungs- konform)	89	26,97 (30,52)	-11,99 (32,66)	59	35,0 (34,14)	-7,3 (21,50)	-9,10 Hedges' g: -0,16 ^d
BAT (zulassungs- überschreitend)	89	26,97 (30,52)	-11,99 (32,66)	22	42,4 (29,42)	-9,1 (25,58)	-13,78 Hedges' g: -0,09 ^d
Appetitlosigkeit ^c	88	12,50 (23,87)	-10,23 (21,06)	81	15,64 (23,62)	-0,82 (20,40)	-11,40 Hedges' g: -0,45 ^d
BAT (zulassungs- konform)	88	12,50 (23,87)	-10,23 (21,06)	59	13,6 (20,64)	-0,6 (20,05)	-10,43 Hedges' g: -0,46 ^d
BAT (zulassungs- überschreitend)	88	12,50 (23,87)	-10,23 (21,06)	22	21,2 (30,07)	-1,5 (21,77)	-14,67 Hedges' g: -0,41 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 32 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 32 MW (SD)	MWD ^b
RESPONSE							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)							
Obstipation ^c	88	14,39 (25,17)	-2,65 (24,35)	80	13,33 (22,87)	1,67 (23,66)	-3,74
BAT (zulassungs- konform)	88	14,39 (25,17)	-2,65 (24,35)	59	13,0 (23,99)	3,4 (22,91)	-5,32
BAT (zulassungs- überschreitend)	88	14,39 (25,17)	-2,65 (24,35)	21	14,3 (19,92)	-3,2 (25,61)	0,59
Diarrhö ^c	87	12,64 (23,43)	-3,83 (21,22)	80	9,58 (17,75)	2,92 (19,27)	-5,04
BAT (zulassungs- konform)	87	12,64 (23,43)	-3,83 (21,22)	59	9,0 (17,32)	2,3 (18,43)	-3,97
BAT (zulassungs- überschreitend)	87	12,64 (23,43)	-3,83 (21,22)	21	11,1 (19,25)	4,8 (21,82)	-7,62
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30							
Allgemeiner Ge- sundheitszustand / Lebensqualität ^e	89	59,64 (22,08)	10,86 (20,51)	83	64,56 (22,00)	-4,82 (16,00)	13,77 Hedges' g: 0,85 ^d
BAT (zulassungs- konform)	89	59,64 (22,08)	10,86 (20,51)	59	64,4 (21,88)	-3,7 (15,18)	12,64 Hedges' g: 0,78 ^d
BAT (zulassungs- überschreitend)	89	59,64 (22,08)	10,86 (20,51)	24	64,9 (22,79)	-7,6 (17,88)	16,06 Hedges' g: 0,92 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	Änderung	MWD ^b
Endpunktkategorie							
Instrument							
Skalen							
BAT Behandlungsgruppe							
RESPONSE							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30							
Körperliche Funktion ^c	90	80,00 (18,70)	6,44 (15,43)	84	83,17 (18,93)	-1,51 (12,98)	6,90 Hedges' g: 0,55 ^d
BAT (zulassungskonform)	90	80,00 (18,70)	6,44 (15,43)	59	82,3 (20,29)	0,1 (11,97)	5,54 Hedges' g: 0,45 ^d
BAT (zulassungsüberschreitend)	90	80,00 (18,70)	6,44 (15,43)	25	85,3 (15,40)	-5,3 (14,66)	9,72 Hedges' g: 0,76 ^d
Rollenfunktion ^c	88	78,41 (27,58)	5,30 (26,57)	81	78,19 (29,54)	-0,41 (22,20)	5,82 Hedges' g: 0,23 ^d
BAT (zulassungskonform)	88	78,41 (27,58)	5,30 (26,57)	59	79,4 (31,31)	2,0 (20,31)	2,85 Hedges' g: 0,14 ^d
BAT (zulassungsüberschreitend)	88	78,41 (27,58)	5,30 (26,57)	22	75,0 (24,53)	-6,8 (26,05)	14,06 Hedges' g: 0,45 ^d
Emotionale Funktion ^c	88	75,88 (21,44)	7,92 (17,78)	80	77,40 (22,70)	1,04 (15,43)	6,40 Hedges' g: 0,41 ^d
BAT (zulassungskonform)	88	75,88 (21,44)	7,92 (17,78)	59	78,1 (23,41)	1,4 (14,20)	5,83 Hedges' g: 0,39 ^d
BAT (zulassungsüberschreitend)	88	75,88 (21,44)	7,92 (17,78)	21	75,4 (21,00)	0,0 (18,82)	8,12 Hedges' g: 0,44 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ruxolitinib vs. beste verfügbare Therapie (Fortsetzung)

Studie	Ruxolitinib			BAT			Ruxolitinib vs. BAT
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 32 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 32 MW (SD)	MWD ^b
RESPONSE							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30							
Kognitive Funktion ^c	88	76,70 (23,37)	4,17 (21,03)	80	77,92 (23,08)	-3,33 (19,74)	6,92 Hedges' g: 0,37 ^d
BAT (zulassungs- konform)	88	76,70 (23,37)	4,17 (21,03)	59	79,1 (21,35)	-4,5 (18,27)	7,61 Hedges' g: 0,43 ^d
BAT (zulassungs- überschreitend)	88	76,70 (23,37)	4,17 (21,03)	21	74,6 (27,70)	0,0 (23,57)	5,37 Hedges' g: 0,19 ^d
Soziale Funktion ^c	87	81,42 (26,10)	7,66 (20,46)	80	81,25 (24,93)	-0,42 (20,37)	8,15 Hedges' g: 0,39 ^d
BAT (zulassungs- konform)	87	81,42 (26,10)	7,66 (20,46)	59	83,3 (23,16)	-0,6 (18,56)	7,45 Hedges' g: 0,42 ^d
BAT (zulassungs- überschreitend)	87	81,42 (26,10)	7,66 (20,46)	21	75,4 (29,16)	0,0 (25,28)	10,90 Hedges' g: 0,35 ^d
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effektschätzung, KI und p-Wert aus einer ANCOVA adjustiert bzgl. Ausgangswert</p> <p>c: negative Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung auf einer Skala von 0 bis 100</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: positive Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung auf einer Skala von 0 bis 100</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; BAT: beste verfügbare Therapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wenzel, Dieter; mpn-netzwerk e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?