

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	5. September 2014
Stellungnahme zu	Ruxolitinib, Nr. 234, A14-17, Version 1.0, 12.08.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene, myeloproliferative Erkrankung, welche primär (primäre Myelofibrose, PMF) oder sekundär im Verlauf einer essenziellen Thrombozythämie (ET) (post-ET-MF, PET-MF) oder Polyzythämia vera (PV) (post-PV-MF, PPV-MF) auftreten kann. Die genaue Inzidenz ist unklar und wird in westlichen Ländern zwischen 0,4 und 1,4 pro 100.000 angegeben; das 10-Jahres-Risiko eine MF zu entwickeln ist < 4 % bei ET und 10 % bei PV (1). Die einzige potenziell kurative Therapie ist die allogene Blutstammzelltransplantation. MF-Patienten werden anhand eines diagnostischen Scores (basierend auf Alter, Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen, Hämoglobin-Wert, Leukozytenanzahl und peripherem Blastenanteil) in eine von vier Risikogruppen eingeteilt (niedrig, intermediär-1, intermediär-2 und hoch) (2).</p> <p>Etwa 60 % der Patienten haben eine Mutation V617F der Janus-Kinase 2 (JAK) (3). Daneben sind weitere aktivierende Mutationen des JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)-Signalweg bei MF-Patienten, aber auch bei Patienten mit anderen hämatologischen Neoplasien identifiziert worden (4–6). Die Dysregulation dieser Signalwege scheint pathogenetisch eine Rolle für die Entstehung der MF zu haben (5;7). Eine mögliche Komplikation der MF ist die leukämische Transformation (5-Jahres-Risiko bei PMF ca. 9 %, 10-Jahres-Risiko bei PET-MF 0,7 % und bei PPV-MF 2,5 %) (5).</p> <p>Ruxolitinib ist ein oraler selektiver Inhibitor von JAK1/2. Über die Inhibition des JAK/STAT-Signalweges wird die Signaltransduktion mehrerer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zytokinrezeptoren der Zytokin-Rezeptor-Superfamilie I/II inhibiert (6). Hierüber entfaltet Ruxolitinib verschiedene Wirkungen, vor allem antiinflammatorischer Natur, die die Symptome der MF beeinflussen können (6;8). Ruxolitinib ist somit ein palliativ wirksames Medikament, welches in erster Linie Symptome (konstitutionelle Symptome, Milzgröße) der MF beeinflusst. Ruxolitinib beeinflusst nicht histopathologische Veränderungen der MF und supprimiert nicht für eine eventuelle leukämische Transformation verantwortlichen Klone (5;8).</p> <p>Ruxolitinib ist in Deutschland seit 2012 zugelassen für die Behandlung von Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen bei Erwachsenen mit primärer oder sekundärer MF (9). Es gibt in dieser speziellen Indikation in Deutschland keine weiteren zugelassenen Wirkstoffe. Es stehen jedoch verschiedene, ebenfalls palliativ wirksame Wirkstoffe (z. B. Hydroxycarbamid, Anagrelid, Interferon alfa, hämatopoetische Wachstumsfaktoren) und andere Therapieoptionen (z. B. Splenektomie, Bestrahlung der Milz) zur Verfügung (4). Wegen der Seltenheit der MF handelt es sich bei Ruxolitinib um ein Orphan Drug.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>„Best supportive care“ (BSC) wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.</p> <p>Die AkdÄ folgt dieser Festlegung nicht, da hierdurch eine Behandlung mit zytoreduktiven Wirkstoffen ausgeschlossen ist. Bei der palliativen Behandlung der MF zielen diese jedoch auf eine Symptomkontrolle ab und sollten deshalb als ZVT berücksichtigt werden, zumal auch die Behandlung mit Ruxolitinib lediglich eine palliative Zielsetzung verfolgt. Somit hätte aus Sicht der AkdÄ „best available treatment“ (BAT) die eigentliche ZVT darstellen müssen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 9, 39–41	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Basierend auf der Festlegung des G-BA bezüglich der ZVT wurde nur eine der beiden relevanten Zulassungsstudien eingeschlossen: COMFORT-I, eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>Die AkdÄ vertritt jedoch den Standpunkt, dass aus klinischer Sicht BAT als ZVT hätte gewählt und deshalb auch COMFORT-II, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, BAT-kontrollierte Phase-III-Studie hätte berücksichtigt werden müssen. Weiterhin sollten in dieser seltenen Indikation auch unkontrollierte</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien der frühen klinischen Forschung (Phase-I/II) berücksichtigt werden, da sie wichtige Erkenntnisse zu der hier vorliegenden Fragestellung liefern können, vor allem zur Sicherheit und zu den Gründen für vorzeitige Therapieabbrüche (10;11).</p> <p>Insgesamt kann der Begründung des IQWiG nicht gefolgt werden.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10–12, 14, 15</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 54</p> <p>IQWiG Dossier-</p>	<p><u>Kritikpunkte an dem Studiendesign der COMFORT-I-Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten mit PET-MF und PPV-MF ist weit über der zu erwartenden Inzidenz (Tabelle 6, IQWiG Dossierbewertung, Seite 14). Dies beeinträchtigt die Repräsentativität der Studie. • Das Einschlusskriterium „[Patienten,] die nach Meinung des behandelnden Arztes resistent, refraktär oder intolerant gegenüber anderen, verfügbaren Therapieoptionen waren“ ist subjektiv und nicht reproduzierbar. Tatsächlich haben nur 56,5 % der Patienten im Placebo-Arm und 67,1 % im Ruxolitinib-Arm eine Behandlung mit Hydroxycarbamid zuvor erhalten. Es bleibt außerdem die Frage nach der Eignung für eine allogene Blutstammzelltransplantation, da diese als Therapieoption nicht erwähnt wurde. • Die Patienten im Placebo-Arm waren älter und der Anteil an Patienten in der Hochrisiko-Gruppe war im Placebo- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung, S. 12	<p>Arm höher als im Ruxolitinib + BSC-Arm (64,3 % vs. 58,1 %). Außerdem waren anteilig mehr Männer und mehr Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ≥ 2 im Placebo-Arm (18,8 % vs. 10,9 % im Ruxolitinib-Arm). Diese Daten sprechen für einen höheren Anteil an Patienten mit günstigeren Merkmalen im Ruxolitinib-Arm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem medianen Überleben von zwei Jahren für Patienten mit hohem und vier Jahren mit Intermediär-2-Risiko (12) ist die Studiendauer zu kurz, um klinisch relevante Aussagen über die Wirksamkeit von Ruxolitinib auf den Gesamtverlauf der Erkrankung zu machen. • Für die krankheitsspezifische Erfassung der „Patient Reported Outcomes“ (PROs) wurde ein neues Instrument, das „Myelofibrosis Symptom Assessment Form v2.0“ (MFSAF v2.0) verwendet. Dieses wurde jedoch nicht vorher validiert. Erst im Laufe der COMFORT-I-Studie und unter Verwendung der aus der COMFORT-I-Studie gewonnenen Daten (bei laufender Studie) wurden erste Analysen zur „fit for purpose“-Feststellung durchgeführt (13). Es ist unklar, in welchem Umfang diese Daten verwendet werden können. Die Ergebnisse hinsichtlich PROs wurden zudem nicht publiziert, und sie sind weder zugänglich noch Bestandteil des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) für stellungnahmeberechtigte Institutionen. Dies 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, S. 191	<p>ist unverständlich, da diese Daten bereits seit Anfang 2011 vorliegen sollen („Incyte Corporation. Evidenzdossier "Myelofibrosis Symptom Assessment Form" (MFSAF v2.0), Evidence Dossier Ruxolitinib (INCB018424), Patient Reported Outcome Measurement Strategy. 2011 Mar 17.“).</p> <p>Bereits im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) wurde der unklare Validierungsprozess kritisiert ((1), S. 52). Ferner umfasst der MFSAF v2.0 sieben Items, von welchen nur sechs in die Berechnung des „Total Symptom Score“ (TSS) eingehen. Das Item „Inaktivität“ geht in die Berechnung nicht ein, obwohl es sich bei der Fatigue, welche zu Inaktivität führt, um eines der wichtigsten Symptome der MF handelt. Angeblich geschah dies, weil Inaktivität bereits ein sekundärer Endpunkt der COMFORT-I-Studie war (13). Auch dies ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht korrekt und führt zu einer verminderten Aussagekraft des TSS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der verwendete generische Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist nicht spezifisch für MF validiert. Auch ist eine Korrelation von MFSAF v2.0 mit EORTC QLQ-C30 nicht relevant. Ersterer ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung von PROs und letzterer ein generischer Fragebogen zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (ein Teilaspekt der PROs), welcher wichtige 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptome der MF, wie z. B. Pruritus, nicht erfassen kann (und soll), was auch bereits von dem britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kritisiert wurde (14).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Vorgaben für Cross-over in der COMFORT-I-Studie sind willkürlich und führten zu einem frühen hohen Cross-over in den Ruxolitinib-Arm. Entscheidende Aspekte der Studie, wie der Einfluss von Ruxolitinib auf das Gesamtüberleben sind somit nicht interpretierbar. Es bleibt unverständlich, aus welchen Gründen dieses Vorgehen gewählt worden ist. 	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 16, 45, 47	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte, Ergebnisse und Statistik</u></p> <p>Es wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt, dass der primäre Endpunkt der Studie, die Reduktion der Milzgröße, kein patientenrelevanter Endpunkt/validierter Surrogatparameter ist. Dieser wurde deshalb nicht berücksichtigt.</p> <p>Ebenso wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt, dass die leukämische Transformation einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt und dieser bei der Bewertung berücksichtigt werden muss. Aus welchen Gründen der pU diesen Endpunkt nicht berücksichtigte, bleibt unklar. Da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Behandlungsgruppen herrschte, ist hier kein Zusatznutzen zu sehen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt mit Ausnahme des Ausschlusses der Gesamtrate der Nebenwirkungen (s. u.) den übrigen vom IQWiG ein- und ausgeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt und die Studie verfügt hierzu nicht über ausreichende statistische Power. Dies wurde bereits durch das britische NICE und das australische Pharmaceutical Benefits Advisory Committee kritisiert (14;15). Die Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben wird durch die hohe Cross-over-Rate zusätzlich erschwert. Ferner konnte die 3-Jahres-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen zeigen, so dass hier kein Zusatznutzen besteht.</p> <p>PROs als patientenrelevanter Endpunkt wurden mittels mehrerer Instrumente erhoben. Die Linderung der Krankheitssymptomatik wurde mit dem nicht <i>a priori</i> validierten Fragebogen MFSAF v2.0, (s. o.) untersucht. Trotz der Unsicherheit, mit der die vorgelegten Daten zum Endpunkt „Linderung der Krankheitssymptomatik“ behaftet sind, kann die AkdÄ der Bewertung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens (beträchtlicher Zusatznutzen) bezogen auf diesen Endpunkt zustimmen.</p> <p>Die in der Studie mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können – wie vom IQWiG ausgeführt – nicht berücksichtigt werden,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>da sie bei einer Differenz der Anteile der Patienten mit fehlenden Werten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe von etwa 20 % nicht aussagekräftig sind.</p> <p>Den Ausführungen des IQWiG zur Sicherheit und zum Schadenspotenzial folgt die AkdÄ nicht. Natürlich muss jedes unerwünschte Ereignis im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienteilnahme berücksichtigt werden und dies auch auf gleiche Weise für das Verum wie für das Placebo. Eine Unterteilung in „treatment-emergent“ und „drug-related“ unerwünschte Ereignisse (adverse events) ist zweitrangig und wurde hier offensichtlich nicht durchgeführt. Das IQWiG hat die Gesamtrate der Nebenwirkungen nicht berücksichtigt, weil „in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet werden, die nicht patientenrelevant sind“. Es ist unklar, was damit gemeint ist. Insgesamt ist es für die Bewertung der Nebenwirkungen nicht hilfreich, dass die verfügbaren unkontrollierten Studien mit Ruxolitinib (s. o.) (10;11), wie auch die COMFORT-II-Studie nicht berücksichtigt wurden. In einer Studie lag die Therapieabbruchrate für Ruxolitinib-behandelte Patienten nach einem Jahr bereits bei 51 %, auch wegen des Ausmaßes der Nebenwirkungen (11). Unklar ist auch, wieso das IQWiG Ereignisse, die sowohl Symptom der hämatologischen Neoplasie als auch Nebenwirkung sein können, nicht entsprechend wertet. Aus klinischer Sicht spricht einiges dafür, dass diese Ereignisse sowohl in der Beurteilung des Nutzens als auch des Schadens zu berücksichtigen sind, da nicht immer differen-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier	<p>ziert werden kann, ob es sich um eine Nebenwirkung handelt oder um ein Symptom der Erkrankung. Die Zusammenstellung in Modul 4A des pU ist in der Tat ungeeignet für die Bewertung, da teilweise nach Relevanz gewichtet und für Patientenjahre adjustiert wurde. Es wurden daher die im EPAR publizierten Daten verwendet.</p> <p>Folgend ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse zur Sicherheit – außer den hämatologischen Nebenwirkungen (vor allem Anämie und Thrombozytopenie) – unter anderem auch ein Risiko für Infektionen (z. B. Herpes Zoster und Tuberkulose) und Blutungen. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht ferner eine potenzielle Interaktion mit hämatologischen Wachstumsfaktoren. Es ist gezeigt worden, dass die Rezeptoren von Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Erythropoietin und Thrombopoietin alle ihre Signaltransduktion über das JAK/STAT-System bewerkstelligen, einschließlich JAK1 und 2 (1), diese wären dann eventuell unwirksam. Daten hierzu gibt es nicht, zumal die Anwendung hämatologischer Wachstumsfaktoren in der COMFORT-I-Studie explizit ausgeschlossen war. Dies könnte bei höhergradigen hämatologischen Nebenwirkungen wie Neutropenie problematisch sein. Auch ist es im klinischen Alltag nicht immer möglich, die Wirkung hämatologischer Wachstumsfaktoren ohne weiteres durch Transfusionen zu ersetzen. Dies ist von besonderer Relevanz, da es sich in diesem Patientenkollektiv um Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A, S. 146	<p>hohem Transfusionsbedarf (vor allem Erythrozyten-Konzentrate) bereits in früheren Erkrankungsstadien handelt. Folgen hiervon, wie z. B. Eisenüberladung, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Kommentar des pU zu den Langzeitdaten zur Sicherheit lautet „Wie die neuesten Auswertungen der 3-Jahres-Analysen zeigen, ergaben sich auch nach längerem Follow-up keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme“. Auf die Problematik des Ruxolitinib-Entzugssyndroms, das bei bis zu 11 % der Patienten nach Absetzen von Ruxolitinib auftreten kann (16) und eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt, wird nicht eingegangen ((4;17); (1), S. 67). Ferner ist unklar, weshalb keine detaillierten Langzeitdaten zur Sicherheit vom pU zur Verfügung gestellt werden, zumal genau dieser Aspekt bereits im EPAR kritisiert wurde: „In the combined pivotal studies, 75 % of the patients in the ruxolitinib arms were still receiving the randomised treatment at data cut-off, indicating that a significantly longer duration of exposure can be expected than that for which safety data is currently available. This is considered an important lack of long-term safety data, which is particularly important since this is a first-in-class substance, which involves central parts of the immune and haematopoietic systems in ways not yet fully elucidated.“ ((1), S. 70).</p> <p>Insgesamt kann bezüglich der Sicherheit aus den vorliegenden, lückenhaften Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 7, 63	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aufgrund der vorgelegten Daten der eingeschlossenen Studie COMFORT-I und in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Endpunkten ist das Ausmaß des Zusatznutzens aus Sicht der AkdÄ nicht quantifizierbar. Die AkdÄ folgt damit im Ausmaß des Zusatznutzens nicht der Bewertung des IQWiG.</p> <p>Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird dem IQWiG nicht zugestimmt, es besteht ein Anhaltspunkt.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ruxolitinib in der Behandlung der PMF, PET-MF und PPV-MF. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Jakavi® - Ruxolitinib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002464 Doc.Ref.: EMA/465846/2012. London, 19. April 2012.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al.: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895-2901.
3. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ et al.: Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122: 4047-4053.
4. Tefferi A: How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011; 117: 3494-3504.
5. Tefferi A: JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 2012; 119: 2721-2730.
6. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 161-170.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 799-807.
8. Tefferi A: Challenges facing JAK inhibitor therapy for myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2012; 366: 844-846.
9. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Jakavi® Tabletten". Stand: November 2013.
10. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al.: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117-1127.
11. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A: Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1455-1457.
12. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787-798.
13. Falcone RC, Levy RS: Approval of Jakafi (ruxolitinib) Based on a Home-Grown, Patient-Reported Outcome Instrument: A Case Study: <http://www.connect.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=7035>. RAPS - Regulatory Affairs Professionals Society. 28. Juni 2012.

14. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. NICE technology appraisal guidance 289. Stand: Juni 2013.
15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Australian government department of health: Public Summary Document: Ruxolitinib, tablets, 5 mg, 15 mg and 20 mg, Jakavi[®] . Stand: Juli 2013.
16. Tefferi A, Pardanani A: Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc 2011; 86: 1188-1191.
17. Dai T, Friedman EW, Barta SK: Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis. J Clin Oncol 2013; 31: e430-e432.