

Wirkstoffe bei Myelofibrose und Thrombozytose im Vergleich zu JAK2-inhibitoren

Ruxolitinib bei Myelofibrose: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Wien, 05. August 2016: Ruxolitinib (Inhibitor der JAK2-Signalkaskade) ist seit August 2012 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Myelofibrose. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat mit einer ersten Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelrichtlinienkommission (AMRL) bestätigt, ob dieser neue Wirkstoff gegenüber den von Deutschland Bundesärzteschein (BfArM) festgelegten bestehenden Vergleichstherapien einen Zusatznutzen bietet. Demnach gibt es im Vergleich zu JAK2-inhibitoren (JAK2i) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, da Ruxolitinib Symptome besser lindert. Darüber hinaus lässt sich aus dem Dossier ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Hinblick auf das Überleben ableiten. Dieser Ansatz ist aber nicht qualifizierbar.

Roxolitinib wird durch Krankheitsverläufe verdrängt

Die Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung des Knochenmarks, bei der das Knochenmark durch krankhaften Verfall verdrängt wird. Die Folge ist eine ungenügende Produktion von Blutzellen. Dadurch kann sich die Wirksamkeit von Teil in die Welt oder die Leber verlagern. Die Organe vergrößern sich dazu und können Bauchbeschwerden und -schmerzen auslösen. Zu den typischen Symptomen gehören auch Müdigkeit, Nachtschweiß und Juckreiz. Bei schweren Patienten und Patienten während in Laufe der Myelofibrose eine Transplantation von Stammzellen ist häufig die einzige Möglichkeit, eine Myelofibrose zu heilen. Der Wirkstoff Ruxolitinib soll die Beschwerden einer Myelofibrose lindern.

D-BA legt zweifelhafte Vergleichstherapie fest

Infra kommt Ruxolitinib für Patienten und Patienten, die an einer ungenügenden primären oder sekundären Myelofibrose leiden und bei denen bereits die Milz vergrößert ist (Hypersplenismus) beziehungsweise andere Symptome der Erkrankung aufgetreten sind. Als zweifelhafte Vergleichstherapie hat der D-BA JAK2-inhibitoren festgelegt. Charakteristischerweise sind diese Inhibitoren, teilweise individuell optimiert, unterschiedliche Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität qualifizierbar. Dies stellt unter anderem eine ungenügende Lebenserwartung dar.

Wesentliche Studie JAK2i bis 2011

In der Bewertung erfassten Studien das IQWiG eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die in 19 Zentren in Australien, Kanada und den USA durchgeführt wurde (COMPELL). Die Ergebnisse der Patienten und Patienten wurden erhoben mit Ruxolitinib plus RBC oder mit Placebo plus RBC behandelt. Die erste Auswertung (Primäres Ergebnis) fand 2011 statt, nachdem alle Patienten 14 Wochen und die Hälfte von ihnen 14 Wochen behandelt wurden waren. Danach wurden alle Teilnehmer erkrankt und konnten in den Ruxolitinib-Arm der Studie wechseln. Bislang ist die Wirksamkeit von Ruxolitinib im Vergleich zu Placebo plus RBC in der Langzeitstudie zu prüfen, wurde die Studie allerdings im Jahr 2011 abgebrochen.

Wesentlichen Ergebnisse nicht durchgehend signifikant

In Hinblick auf die Lebenserwartung sind die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht bei allen der insgesamt vier Auswertungspunkte statistisch signifikant zugunsten von Ruxolitinib. Durch den sehr hohen Anteil an Therapieabbrüchen wird ein Überlebensvorteil von Ruxolitinib aber eher unklar. Das IQWiG sieht in der Gesamtheit ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Allerdings ist unklar, welchen Ausmaß dieser Zusatznutzen hat.

Mitteilung: Patienten Beschwerden in der Ruxolitinib-Gruppe

Ergebnisse werden in der COMPELL-Studie mithilfe eines krankheitspezifischen Fragebogens (MFAP V1.0) erhoben. Dieses Instrument erfasst Symptome der Myelofibrose und segmentiert die in einem Wert (0 bis 100) darzustellen. In der Ruxolitinib-Gruppe geben deutlich mehr Patienten und Patienten an, dass sich ihre Beschwerden verbessert haben, als in der Placebo-Gruppe. Was die Auftreten von Leukämie (krankliche Transformation) betrifft, eine typische Folgeerkrankung, gab es in der Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das IQWiG sieht deshalb kein Indizium einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ansatz „Lebensqualität“.

Kein wesentlicher Zusatznutzen zur Lebensqualität

Der Lebensqualität liegen in dieser Studie keine besonderen Daten vor. Zwar wurde diese in der Studie mithilfe eines für Krebspatienten entwickelten Instruments (EORTC QLQ-C15) erhoben. Allerdings bildeten in den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich große Anteile von Teilnehmern und Teilnehmern in der Auswertung überfordert. Da die Differenz der fehlenden Werte über 20 Prozentpunkte betrug, lassen sich aus den Ergebnissen keine verlässlichen Aussagen ableiten. Aus demselben Grund sind auch die Ergebnisse zum Symptomatik, die ebenfalls mit EORTC QLQ-C15 erhoben wurden, nicht verfügbar.

Ansätze zu Nebenwirkungen nur eingeschränkt möglich

In Nebenwirkungen sind Aussagen nur eingeschränkt möglich. Das liegt vor allem daran, dass als „unerwünschte Ereignisse“ auch typische Symptome der Myelofibrose erhoben wurden, wie etwa erhöhte Müdigkeitsschmerzen. Das heißt, es bleibt unklar, ob es sich jeweils um eine Nebenwirkung des Wirkstoffs oder um ein Symptom der Grunderkrankung handelt. Ruxolitinib wird zur zentralen Wirkung lassen keine aussagekräftigen Informationen auf die Nebenwirkungen zu. Dazu ist auch ein gewisser Hinweis von Ruxolitinib nicht ganz auszuschließen, in dem Vergleichsarm gibt es jedoch keine Hinweise für einen Hinweis in einer Nebenwirkung, die es zweifelhafte Hinweise, die Ruxolitinib insgesamt herbeiführen. Nicht verlässliche die positiven Effekte in Hinblick auf die Linderung von Beschwerden (Hämatit) und auf die Lebenserwartung (Anhaltspunkt). In der Gesamtheit sieht das IQWiG deshalb einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zu RBC.

Keine Daten über die Wirkung von Ruxolitinib über 10 Millionen Euro

Ruxolitinib ist ein Arzneimittel mit dem Namen „JAK2i“, gemäß § 5a Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Vgl. der gesetzlichen Bestimmungen für dieses Wirkstoffe durch die Erlaubnis als biogener Wirkstoff in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 10 Millionen Euro nicht übersteigt. Der D-BA hat in diesem Fall nur die Anzahl der Zusatznutzen zu bestimmen, wenn entsprechende Beweise zu Ruxolitinib bis der D-BA im Jahr 2011 gestellt. Ruxolitinib hat - als erstes Medikament für schwere Erkrankungen - die 10-Millionen-Grenze 2011 überschritten. Der D-BA hat deshalb den Hersteller aufgefordert, in einem Dossier Nachweise zum Zusatznutzen von Ruxolitinib im Vergleich zur zweifelhafte Vergleichstherapie vorzulegen, und mit deren Bewertung das IQWiG beauftragt.

