

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (JAKAVI®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AML	Akute Myeloische Leukämie
BAT	„Best Available Therapy“ (Beste verfügbare Therapie)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EPAR	„European Public Assessment Report“
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPSS	“International Prognostic Scoring System”
IWG-MRT	“International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment”
JAK	Januskinase
MF	Myelofibrose
n.a.	Nicht anwendbar
PET-MF	Post Essentielle Thrombozythämie Myelofibrose
PMF	Primäre Myelofibrose
PPV-MF	Post Polycythaemia Vera Myelofibrose
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	„Signal Transducers and Activators of Transcription“
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

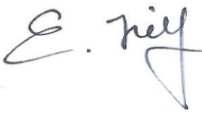
Name:	Dr. Christof Hilf
Position:	Senior Market Access Manager
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911 / 273 13196
Fax:	0911 / 273 17196
E-Mail:	christof.hilf@novartis.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ruxolitinib
Markenname:	JAKAVI®
ATC-Code:	L01XE18

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ruxolitinib ist der erste und einzige Wirkstoff, welcher in der Bundesrepublik Deutschland zur Therapie der Myelofibrose zugelassen ist. Zu den Angaben zum Wirkmechanismus beziehen wir uns auf den zugelassenen Text im Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Fachinformation.

Ruxolitinib ist ein selektiver Hemmer der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2 (IC₅₀-Werte von 3,3 nM bzw. 2,8 nM für JAK1- bzw. JAK2-Enzyme). Diese leiten die Signale einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoese und die Immunfunktion wichtig sind.

Die Myelofibrose ist eine myeloproliferative Neoplasie, von der bekannt ist, dass sie mit einer Dysregulation der JAK1- und JAK2-Signalwege in Verbindung steht. Es wird angenommen, dass zu den Ursachen der Dysregulation unter anderem hohe Spiegel zirkulierender Zytokine, die den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, Gain-of-Function-Mutationen wie z. B. JAK2V617F und die Ausschaltung negativer Kontrollmechanismen gehören. Myelofibrose-Patienten weisen unabhängig vom JAK2V617F-Mutationsstatus eine Dysregulation der JAK-Signalwege auf.

Ruxolitinib hemmt den JAK-STAT-Signalweg und die Zellproliferation von Zytokin-abhängigen Zellmodellen hämatologischer Malignome, aber auch die Proliferation von Ba/F3-Zellen, die durch die Expression des mutierten JAK2V617F-Proteins Zytokin-unabhängig geworden sind, wobei die IC₅₀-Werte im Bereich von 80-320 nM liegen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
JAKAVI [®] ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.	23.08.2012	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	n.a.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF.	1. Placebo 2. Beste verfügbare Therapie („Best Available Therapy“, BAT)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ruxolitinib (JAKAVI[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („*orphan drug*“) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (EMA 2009), dessen Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € nicht übersteigt. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die arzneimittelrechtliche Zulassung als belegt. Nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V müssen für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Daher bedarf es keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch gemäß der Ausführungen des G-BA in seinem Schreiben an die Novartis Pharma GmbH vom 07.06.2012 ist Abschnitt 1.4 des Moduls 1 nicht auszufüllen.

Die folgenden Ausführungen erfolgen daher freiwillig und stellen keine Anerkennung einer Rechtspflicht zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Ruxolitinib geht auf das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vom 21. März 2012 zurück (Beratungsanforderung 2012-B-001, Niederschrift vom 20.04.2012).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurden seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses, die seit der ersten Beschlussfassung zum Ausmaß des Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden geänderten Anforderungen an das zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Arzneimitteln für seltene Leiden vorzulegende Erkenntnismaterial erläutert. Hieraus ging hervor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens nach Ansicht des G-BA auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der sie begründenden Studien zu bewerten ist. Bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro müssen keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Dementsprechend erfolgt im vorliegenden Nutzendossier für Ruxolitinib die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens und dessen therapeutischer Bedeutung mit Blick auf die Komparatoren aus den Zulassungsstudien, Placebo und „Best Available Therapy“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bei JAKAVI® handelt es sich um das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Myelofibrose (MF) in der Bundesrepublik Deutschland und um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments (Europäisches Parlament 2000). §12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (Verfahrensordnung des G-BA, 12.02.2010) regelt die besonderen Anforderungen an das Dossier nach §35a SGB V für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs) und beinhaltet, dass ‚der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V... durch die Zulassung als belegt (gilt); Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.‘ Auch gemäß der Ausführungen des G-BA in seinem Schreiben an die Novartis Pharma GmbH vom 07.06.2012 ist 1.5 des Moduls 1 nicht auszufüllen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ausführungen hierzu sind sowohl nach den gesetzlichen Vorgaben als auch nach den Ausführungen des G-BA in seinem Schreiben an die Novartis Pharma GmbH vom 07.06.2012 in 1.5 des Moduls 1 nicht zu machen.

Freiwillig wird aber Folgendes mitgeteilt:

Es wird insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für die MF-Patienten beansprucht.

Die therapeutische Bedeutsamkeit ergibt sich daraus, dass es deutschlandweit keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Myelofibrose gibt. Selbst für außerhalb der Zulassung eingesetzte Substanzen liegen - mit einer Ausnahme - keine kontrollierten klinischen Studien vor. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ruxolitinib als „beträchtlich“ erfolgt anhand der Kriterien „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „Spürbare Linderung der Erkrankung“.

Die Abschwächung der Symptomatik wurde in der Studie COMFORT-I (INCB 18424-351) anhand eines numerischen integrativen Summenscores (Total Symptom Score, TSS) nachgewiesen, der die charakteristischen Myelofibrosesympptome Nachtschweiß, unstillbarer Juckreiz, abdominelle Schmerzen, Schmerz linksseitig unter den Rippen, Völlegefühl und Muskel- bzw. Knochenschmerzen umfasst.

Nach 24 Wochen war bei 45,9% der Ruxolitinib-Patienten, aber nur bei 5,3% der Placebopatienten der sekundäre Endpunkt eines TSS-Rückgangs um 50% erreicht ($p < 0,0001$). In der Ruxolitinib-Gruppe zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten insgesamt eine Verbesserung, wobei der Rückgang im Median bei 56,2% lag. Einige Patienten waren sogar komplett symptomfrei. Im Gegensatz dazu stieg der mediane Score bei den Patienten der Placebogruppe während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums um 14,6% an.

Die Symptombesserung war jedoch nicht nur im Gesamt-Score, sondern auch parallel für jedes einzelne der untersuchten Symptome ersichtlich und mit jeweils $p < 0,01$ im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patienten unter Ruxolitinib erfuhren generell eine starke Besserung ihrer Symptomatik, während dies bei Placebo nicht der Fall war.

Gleichzeitig ging die Besserung der Symptomatik mit dem Rückgang des Milzvolumens einher, welcher entsprechend den Richtlinien der IWG-MRT für die Behandlung der Myelofibrose als Ansprechkriterium für einen Behandlungserfolg gilt und in den beiden Zulassungsstudien als primärer Studienendpunkt angesetzt wurde.

Den primären Endpunkt eines Milzvolumenrückgangs von mindestens 35% im Vergleich zum Studieneinschluss erreichten in der Studie COMFORT-I (INCB 18424-351) 41,9% der Ruxolitinib-Patienten, aber nur 0,7% unter Placebo sowie in der Studie COMFORT-II (CINC424A2352) 28,5% der Ruxolitinib-Patienten im Vergleich zu 0,0% derjenigen Patienten, die mit der nach Einschätzung des behandelnden Arztes besten gegenwärtig verfügbaren Therapie (BAT) behandelt wurden. Selbst bei denjenigen Patienten, die das volle Ansprechkriterium von 35 % Milzvolumenrückgang nicht erreichten, ging unter Ruxolitinib bei 180 von 186 behandelten Patienten (98,0%) das Milzvolumen zurück (insgesamt 295 von 301), wogegen es unter Placebo bei 76 von 106 (72%) und unter BAT bei 28 von 63 Patienten (44,4%) im Sinne einer Krankheitsprogression weiter zunahm.

Die Linderung der Erkrankung wurde von Patientenseite als Auswirkung auf die Lebensqualität, im Hinblick auf den Gesundheitszustand insgesamt und die Funktionalität und Belastbarkeit im Alltag erlebt und durch standardisierte Lebensqualitätsfragebögen (insbesondere EORTC QLQ-C30) erfasst. Sowohl der Gesamt-Gesundheitszustand als auch die sechs einzelnen Funktionalitätsgebiete des QLQ-C30 wurden unter Ruxolitinib durchgehend signifikant gebessert, im Gegensatz zu den Vergleichsarmen in Form von Placebo und BAT.

Ruxolitinib stellt als erste und bisher einzige Substanz mit in klinischen Studien nachgewiesener Wirksamkeit eine fundamentale Erweiterung des Therapiespektrums für die Behandlung der Splenomegalie und andere assoziierte Symptome der Myelofibrose dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für MF-Patienten beträchtlich. Diese Einstufung begründet sich auf die erwiesene Reduzierung der Symptomlast, einschließlich der Splenomegalie, und die damit einhergehende Linderung der Erkrankung bei adäquater Verträglichkeit. Hinzu kommen Hinweise auf eine Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität. Ruxolitinib bietet insgesamt eine einfache und wirksame orale Therapieoption für MF-Patienten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß WHO-Klassifizierung aus dem Jahr 2008 zählt die Myelofibrose zu den "klassischen" myeloproliferativen Neoplasien (MPN = myeloproliferative neoplasms). Es wird zwischen einer primären Myelofibrose (PMF) und den sekundären Myelofibrosen unterschieden. Letztere entwickeln sich aus einer Polycythaemia vera (PPV-MF) oder einer Essentiellen Thrombocythämie (PET-MF) [6,47,64].

Im Verlauf einer Myelofibrose kommt es durch eine übermäßige Bildung an Kollagen- und Retikulinfasern zu einer einsetzenden Vernarbung (Fibrose) des Knochenmarks (Myleon) und als Folge dessen zu einem Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Durch eine Auslagerung der Erythropoese, sogenannte extramedullare Hämatopoese, die insbesondere vorrangig die Milz, später zusätzlich die Leber betrifft, kommt es zu Spleno- oder Hepatomegalien [1]

Betroffene Patienten berichten aufgrund der Organvergrößerung über abdominale Schmerzen, frühzeitige Sättigung und Gewichtsverlust. Darüber hinaus sind auch weitere Co-Morbiditäten wie pulmonale und kardiovaskuläre Beeinträchtigungen mit einer Splenomegalie assoziiert [33,61,70]. Ebenfalls typisch für Myelofibrosen sind die konstitutionellen Symptome mit Nachtschweiß, Juckreiz, Müdigkeit (Fatigue), Fieber, sowie Muskel- und Knochenschmerzen.

Generell muss die Myelofibrose als lebensbedrohende Erkrankungen mit substantieller Morbidität und einer gesteigerten Mortalität angesehen werden. Das 10-Jahres-Risiko für eine Transformation in eine akute myeloische Leukämie (AML) beträgt 3,9%-23% [29,32,57].

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für die Myelofibrose sind sehr begrenzt. Einzig eine allogene Stammzelltransplantation stellt eine kurative Therapiemöglichkeit dar. Allerdings kommt eine Stammzelltransplantation nur für ca. 10 % der Patienten in Betracht [6,12,45,70].

Patienten, bei denen keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, können aktuell nur palliativ mit Ziel einer Besserung einzelner Symptome und Krankheitserscheinungen behandelt werden. Aktuell angewendet werden verschiedene medikamentöse Therapieoptionen, Bluttransfusionen, Bestrahlung der Milz oder eine Splenektomie [6,33,64]. Leider haben diese Therapieansätze bei einer insgesamt sehr begrenzten Ansprechdauer von ungefähr einem Jahr beträchtliche Nebenwirkungen [31,57,61,64].

Bisher gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Splenomegalie oder der konstitutionellen Symptome für Patienten mit Myelofibrose (PMF, PET-MF, PPV-MF). Es besteht diesbezüglich ein erheblicher therapeutischer Bedarf.

Ruxolitinib stellt nicht nur eine, medikamentöse Therapieform dar, mit der die Patienten hinsichtlich des dominanten Symptoms der Splenomegalie behandelt werden können, sondern mit der auch durch Reduktion der konstitutionellen Symptome eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden kann.

Ruxolitinib ist gegenwärtig die einzige medikamentöse Therapie, für die Wirksamkeit, Sicherheit und ein patientenrelevanter Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit Myelofibrose (PMF, PET-MF, PPV-MF) nachgewiesen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF.	1.485
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF.	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF.	Beträchtlich	1.485

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	53.828,38€	79.935.144,30€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
79.935.144,30€

Wir weisen darauf hin, dass sich bei einer versorgungsadaptierten Berechnung der Therapiekosten, jährliche Gesamtkosten für die GKV in Höhe von **22.177.292,56€** ergeben (vgl. Modul 3, unten Abschnitt 3.3.6)

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	53.828,38€	79.935.144,30€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
79.935.144,30€

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	4.878,63€	7.245.166,50 €
A	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Placebo	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	0,00€	0,00€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis 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 dem Beginn der Therapie gekommen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 eine effektive Methode der Empfängnisverhütung anwenden. JAKAVI® darf nicht während der Stillzeit angewendet werden und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet 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. Bei Patienten, die eine Anämie entwickeln, kann 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.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von JAKAVI® mit zytoreduktiven Therapien oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser gleichzeitigen Anwendungen sind nicht bekannt.

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit JAKAVI® kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von Symptomen der Myelofibrose 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.