

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (JAKAVI®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
JAK	Januskinase
MF	Myelofibrose
n.a.	Nicht anwendbar
PMF	Primäre Myelofibrose
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	„Signal Transducers and Activators of Transcription“
TNF	Tumornekrosefaktor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9529469	EU/1/12/773/001	5 mg	60 Tabletten
9529498	EU/1/12/773/002	15 mg	60 Tabletten
9529558	EU/1/12/773/003	20 mg	60 Tabletten

Zum April 2013 ist für alle Wirkstärken die Einführung von Blisterpackungen mit je 56 Tabletten geplant. Zum gleichen Zeitpunkt ist die Einführung von Klinikpackungen (Blister) für die 15mg und 20mg Wirkstärken mit je 14 Tabletten vorgesehen.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bislang gibt es keine für die Behandlung der Myelofibrose zugelassenen Arzneimittel. Die für andere Indikationen zugelassenen verfügbaren medikamentösen Therapien sind mit relevanten Nebenwirkungen wie Myelosuppression und leukämischer Transformation verbunden und haben keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Myelofibrose [4,5,15].

Auf molekularer Ebene kommt es unabhängig vom Ursprung der Myelofibrose zu einer klonalen Stammzellproliferation, verbunden mit einem erhöhten Spiegel an verschiedenen inflammatorischen (z.B. Interleukin-1, Interleukin-6, TNF- α , MIP-1) und proangiogenetischen Zytokinen im Serum [33]. Hauptursächlich ist bei Myelofibrose Patienten eine Störung/Überaktivierung der JAK/STAT Signalweiterleitung und damit verbunden eine Dysregulation der Hämatopoese und der Funktionen des Immunsystems [9]. Die im Rahmen einer Myelofibrose vielfach erhöhten inflammatorischen Cytokine IL-6 und TNF- α sind wahrscheinlich für die konstitutionellen Symptome wie Müdigkeit und Gewichtsverlust verantwortlich [21].

Zu Beginn des JAK/STAT-Signalweges binden Zytokine oder Wachstumsfaktoren an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche von Knochenmarkstammzellen, um eine oder mehrere JAK-Kinasen zu aktivieren, die spezifische Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren, um dann als Bindungsstelle für die STAT-Proteine (Signal Transducers and Activators of Transcription) fungieren zu können. Die STATs wiederum werden ebenfalls über eine Phosphorylierung aktiviert. Im weiteren Verlauf dissoziieren die aktivierten STATs vom Rezeptor,

dimerisieren und wandern in den Zellkern. In dimerisierter Form regulieren sie spezifisch die Transkription verschiedener Gene und beeinflussen die Proliferation und die Lebensdauer der Zellen. Kommt es zur Dysregulation dieses Signalweges durch Mutationen der JAK-Kinasen, funktionieren die normalen Regulationsmechanismen nicht mehr, es kommt zu einer vermehrten Zellproliferation und Differenzierung (siehe auch Abbildung 2.1.2.1). Die Dysregulation bzw. Überaktivierung der JAK/STAT Signalweiterleitung ist die hauptsächliche, pathophysiologische Veränderung einer Myelofibrose. Da der Wirkmechanismus von Kinase-Inhibitoren auf einer kompetitiven Bindung zu ATP an der entsprechenden ATP-Bindungsstelle beruht, können ATP kompetitive JAK-Kinase Inhibitoren - wie Ruxolitinib – therapie-relevante Targets bei der physiologischen Beeinflussung von Myelofibrosen darstellen [10,16,18,19].

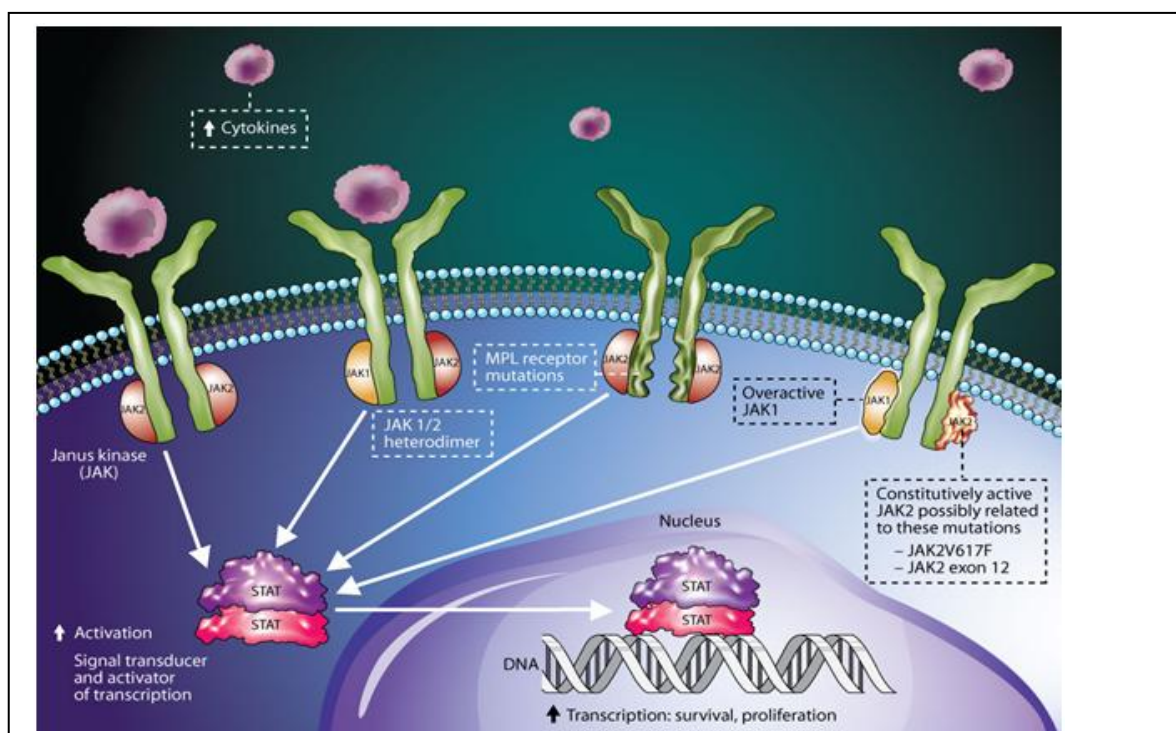


Abbildung 2.1.2.1 Potentieller Mechanismus des überaktivierten JAK Signalweges in Patienten mit Myelofibrose [Quelle: Novartis Oncology, Internal data].

Die vier Mitglieder der JAK-Familie – JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 – sind mit unterschiedlichen Zytokin-Rezeptoren assoziiert, wobei erst die spezielle Kombination von Rezeptor, JAK-Proteinen und STAT-Proteinen (Signal Transducers and Activators of Transcription) zu einer zellulären Reaktion führt [7]. Während JAK2 essentiell für das Wachstum und die Differenzierung von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen ist, ist JAK3 entscheidend für ein funktionierendes Immunsystem und JAK1 sowie TYK2 sind essentiell an der Zytokin-Signalweiterleitung beteiligt. Dabei werden JAK1, 2 und TYK2 ubiquitär expremiert, während JAK3 nur in den primär, hämatopoetischen Zellen expremiert wird [7,9,21,22].

Mit der Identifizierung der Punktmutation V617F, bei der es an der Position 617 im JAK2-Polypeptid zu einer Substitution der Aminosäure Valin durch Phenylalanin, verursacht durch den Basen-Austausch Guanin/Tyrosin an Position 1849 im Exon 14, kommt, erhielt man erste Einblicke in die pathogenetischen Veränderungen einer Myelofibrose [6]. Es zeigte sich, dass genetische Veränderungen im Bereich der JAK-Kinasen eng mit der Ätiologie der Myelofibrose assoziiert sind. Anhand von *in-vitro*-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass diese Punktmutation zu einer konstitutiven Aktivierung des JAK/STAT-Signalweges in den hämatopoetischen Zellen führt [11,13,14]. Als Folge dessen kommt es zu einer erhöhten Sensibilität myeloider Blutzellen gegenüber Wachstumsfaktoren, welche wiederum in einer vermehrten Zellproliferation resultiert. Weitere Folgen der Dysregulation des JAK/STAT-Signalweges sind ein längeres Zellüberleben sowie ein erhöhtes Zytokin-Niveau [30, 31,37].

Eine JAK2^{V617F} Mutation findet man bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien mit unterschiedlichen Häufigkeiten. Während diese Mutation bei etwa 95% der Patienten mit Polycythemia vera auftritt, ist sie bei Patienten mit Essentieller Thrombocythämie oder primärer MF (PMF) nur in ca. 50% der Fälle vertreten [35]. Aufgrund ihrer dominanten Ausprägung ist der Nachweis einer JAK2^{V617F} Mutation derzeit ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Dabei spielt die JAK2-Allellast, also die Rate von Wildtyp/JAK2^{V617F} Mutation, eine essentielle Rolle bei der Ausprägung des Erkrankungsphänotyps. So konnte in einer prospektiven Studie an 320 JAK2^{V617F}-positiven PPV-MF Patienten gezeigt werden, dass es bei Patienten mit einer Allellast >75% zu einer signifikant schnelleren Progression in eine sekundäre Myelofibrose kommt als bei Patienten, bei denen die Allellast < 25% war [36].

Aktuelle Untersuchungen belegen, dass darüber hinaus auch andere seltenere Onkogenmutationen den Phänotyp der Myelofibrose beeinflussen. Dieses sind Mutationen bzw. Deletionen in Exon 12 des JAK2-Gens (JAK2-ex12) und Mutationen des Thrombopoetin-Rezeptorgens MPL am Codon 515 (MPLW515L/K). JAK2-ex12 Mutationen konnten bisher nur bei Polycythemia vera Patienten nachgewiesen werden und führen bei den Patienten insbesondere zu einer Erythrozytose [24]. Im Gegensatz dazu findet man die Punktmutation am Thrombopoetinrezeptor-Gen oder auch MPLW515L/K-Mutation sowohl bei PMF Patienten (ca. 5%) als auch bei ca. 1-9% der Patienten mit Essentieller Thrombocythämie [12]. In der Regel tritt diese Mutation bei JAK2^{V617F}-negativen Patienten auf und ist ähnlich JAK/STAT aktivierend wie die JAK2^{V617F} Mutation. In einer retrospektiven Untersuchung an 603 Patienten mit primärer Myelofibrose ließ sich jedoch kein eindeutiger Mutations-assoziiertes Phänotyp ableiten [20].

Aktuell konnten bislang noch weitere potentiell Myelofibrose-relevante Mutationen nachgewiesen werden (Übersicht in Tabelle 2.1.2.1). Diese Mutationen betreffen vor allem Gene, die mit der epigenetischen Modifizierung von DNA assoziiert sind. Die klinische Relevanz für die Pathogenese der Erkrankung muss allerdings in weiterführenden Untersuchungen verifiziert werden.

Tabelle 2.1.2.1 Potentielle relevante Mutationen

Bezeichnung	mutiertes Gen/Genfamilie	Häufigkeit	Quelle
TET2	<i>Tet oncogene family member</i>	PMF: 16-17% PPV-MF: 16-17% PET-MF: 5%	Tefferi, Leuk, 2010 [32]
LNK	<i>Lymphocyte Specific Adapter Protein</i>	_____	Oh et al. Blood 2010 [17]
CBL	<i>Casitas-B-Lymphoma-Gen</i>	PMF: 6% selten bei PPV-MF, PET-MF	Tefferi, Leuk, 2010 [32]
IDH1/IDH2	<i>Isocitrat-Dehydrogenase 1 + 2</i>	PMF: 4% selten bei PPV-MF, PET-MF	Tefferi, Leuk, 2010 [32]
ASXL1	<i>Additional sex combs like 1</i>	PMF: 26% PPV-MF: 38% PET-MF: 36%	Ernst et al., Nat Gen 2012 [8]
EZH2	<i>Enhancer of zeste 2 isoform a</i>	PMF: 6% PPV-MF: 5% PET-MF: 5%	Stein et al., Haem 2011 [29]
DNMT3A	<i>DNA methyltransferase 3A</i>	PMF: 6-7% PPV-MF: - PET-MF: -	Stegelmann et al., Leuk 2011 [28]

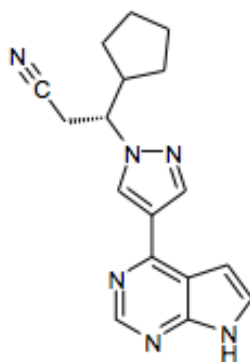
Somit sind aktuell zwei mögliche Abläufe auf pathogenetischer Ebene zu erwarten. Entweder kommt es durch JAK2 Mutationen (JAK2V617F, JAK-ex12) zu einer konstitutiven Aktivierung des JAK Signalweges, oder durch Veränderungen anderer relevanter Proteine (MPLW515L/K, LNK) zu einer Dysregulation des Wildtyp JAK Signalweges.

Als neuer Therapieansatz wurden deshalb JAK2-Kinase-Inhibitoren entwickelt [Übersicht bei Quintas-Cardama et al., 2011 [22]], die erstmals eine zielgerichtete Therapieoption zur Myelofibrose assoziierten Stammzellproliferation sein könnten. Die derzeit entwickelten Substanzen verfügen über unterschiedliche, selektive Affinitäten zu den vier Mitgliedern der JAK-Kinase-Familie [22,23,34].

Mit Ruxolitinib (JAKAVI®) steht ein wirksamer, ATP-kompetitiver Kinase-Inhibitor zur Verfügung, der durch die Hemmung der überaktiven JAK-Kinasen regulierend in die dysregulierte Signalweiterleitung eingreift. Dieser zeichnet sich durch eine inhibitorische Aktivität gegenüber den Enzymen JAK1 (IC₅₀ = 3,3 nM) und JAK2 (IC₅₀ = 2,8 nM) sowie eine moderate Aktivität gegen TYK2 (IC₅₀ = 19 nM) aus, wohingegen JAK3 (IC₅₀ = 248 nM) so gut wie gar nicht inhibiert wird. Ruxolitinib gehört zur Gruppe der sogenannten „ATP mimetic

small molecule inhibitors“, dessen zelluläres Target die ATP-Bindestelle der JAK-Kinase-Domäne ist, dort wirkt Ruxolitinib kompetitiv inhibitorisch und zwar sowohl bei dem Wildtyp- als auch bei dem JAK2^{V617F}-Enzym [16,19].

In experimentellen Studien wurde der Wirkmechanismus von Ruxolitinib untersucht und mittels Zytokin-Assay sowie mit Hilfe von transformierten Zellen konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Ruxolitinib sowohl die IL-6-vermittelte als auch die Thrombopoietin-vermittelte Phosphorylierung von STAT-Proteinen inhibiert und über diese Inhibierung zu einer Deaktivierung der JAK1- und JAK2-Kinasen führt. Untersucht man das Blut von Myelofibrose-Patienten, so findet man im Gegensatz zu gesunden Probanden dauerhaft phosphorylierte JAK1-Proteine, so dass eine Inhibierung dieser Phosphorylierung als eine der Hauptwirkungen von Ruxolitinib mit therapeutischer Bedeutung angesehen werden muss. Das Wachstum von HEL-Zellen allerdings wurde von Ruxolitinib zwar signifikant inhibiert, aber nicht vollständig unterdrückt, jedoch konnten ab Konzentrationen von 100 nM und mehr in dem Assay keine phosphorylierten JAK1- und JAK2-Proteine mehr nachgewiesen werden. Im Tiermodell (Maus; JAK2^{V617F} positiv) erwies sich Ruxolitinib darüber hinaus als signifikant wirksam in Bezug auf die Reduzierung der Splenomegalie und der Reduzierung der zirkulierenden pro-inflammatorischen Zytokine [16,21,34].



Ruxolitinib

Abbildung 2.1.2.2 Strukturformel

Chemisch ist Ruxolitinib (C₁₇H₂₁N₆O₄P) ein Pyrrolopyrimidinpyrazol-Derivat und liegt im Arzneimittel als Ruxolitinibphosphat vor. Die Metabolisierung erfolgt über das Cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) Enzym, wobei Ruxolitinib in Kombination mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4 Inducern das Enzym weder induziert noch inhibiert. Eine Co-Administration mit dem starken CYP3A4 Inhibitor Ketoconazol führte jedoch bei gesunden Probanden zu einer verlängerten Halbwertszeit und einem erhöhten AUC-Wert [19,25,26]. Ruxolitinib ist oral einzunehmen, bei Patienten mit einem Thrombozytenwert zwischen 100.000 und 200.000/mm³ wird eine Dosierung von zweimal täglich 15 mg empfohlen, bei Patienten mit noch höheren Thrombozytenwerten kann die Dosis auf 20 mg zweimal täglich

erhöht werden. Ruxolitinib verfügt über eine gute Bioverfügbarkeit, nach oraler Aufnahme wird es schnell resorbiert und der Hauptplasma-Wert ist 1 bis 3 Stunden nach Dosierung erreicht, dabei werden Gaben von bis zu 200 mg nahezu linear resorbiert [26,38]. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden etwa 2-3 Stunden für Ruxolitinib, für Ruxolitinib plus Metabolite 5,8 Stunden. Im Körper liegt Ruxolitinib überwiegend Protein-gebunden vor (97 %); die Ausscheidung erfolgt über den Urin [19,27]. Bei gesunden Probanden kam es durch ein „high-fat-meal“ zu einer reduzierten maximalen Plasmakonzentration bei einer nicht beeinflussten Bioverfügbarkeit. Somit könnte bei Patienten mit eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktionen eine Dosis-Reduzierung indiziert sein [19].

Somit stellt Ruxolitinib aufgrund seiner molekularen Wirkweise (Reduzierung der erhöhten, inflammatorischen Zytokin-Spiegel, Downregulation des überaktivierten JAK/STAT-Signalweges) erstmalig eine therapeutisch einsetzbare Substanz dar, die auf molekularer Ebene das Krankheitsgeschehen einer Myelofibrose positiv beeinflusst. Durch die Affinität von Ruxolitinib sowohl zur JAK1 und als auch zur JAK2-Kinase wird zum einen über die Inhibierung der JAK1-Kinase die Lymphopoiese und Cytokinreaktion und zum anderen über die Inhibierung der JAK2-Kinase die Erythropoese positiv beeinflusst und ursächlich in das Krankheitsgeschehen eingegriffen. Splenomegalie und auch die konstitutionellen Symptome und damit die Lebensqualität der Patienten werden signifikant verbessert. Ruxolitinib ist der erste JAK-Kinase Inhibitor, der umfangreich in klinischen Studien erprobt wurde und somit erstmalig die Möglichkeit einer ursächlichen Myelofibrose-Therapie bietet. Alle bisherigen zur Verfügung stehenden (nicht zugelassenen) Medikamente wirkten im Gegensatz dazu palliativ auf einzelne Krankheitssymptome und erlaubten keine längerfristige zufriedenstellende Behandlung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: 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. August 2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation JAKAVI[®] [1]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	Jakafi is indicated for treatment of patients with intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis.	November 2011	(A)
Alle EU-Staaten	Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.	23. August 2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Gemäß der Ausführungen des G-BA in seinem Schreiben an die Novartis Pharma GmbH vom 07.06.2012 ist 2.2.3 des Moduls 2 nicht auszufüllen, weil es sich bei JAKAVI[®] um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments handelt (sog. Orphan Drugs). Die Angaben erfolgten dennoch freiwillig.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fachinformation JAKAVI® [1]

Prescribing Information Jakafi [3]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 2.1.1 und 2.2

Die Informationen zu Ruxolitinib wurden dem Anhang 1 (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der „positive Opinion“ zu JAKAVI® [2] und der amerikanischen Fachinformation zu Jakafi [3] entnommen.

Zu 2.1.2

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Ruxolitinib wurden Literaturrecherchen zur Substanz und zur Therapie sowie genetischen Aspekten der Myelofibrose durchgeführt. Zusätzlich wurden per Freihandsuche in PubMed Publikationen zu Mutationen bei myeloproliferativen Erkrankungen selektiert.

Suche zur Substanz (Ruxolitinib) in Pubmed, Ovid (Embase, BIOSIS Previews, International Pharmaceutical Abstracts) und firmeninternen Datenbank.

Suchstrategie:

incb18424* OR incb-18424* OR "incb 18424" OR incb018424* OR incb-018424* OR "incb 018424" OR inc424* OR inc-424* OR "inc 424" OR ruxolitinib* OR jakavi* OR jakafi*

Suche in PubMed nach Literatur zur Myelofibrose mit Fokus auf Therapie und Genetik – eingeschränkt auf Literatur der letzten 10 Jahre und auf englisch- und deutschsprachige Literatur.

Suchstrategie:

"Primary Myelofibrosis/drug therapy"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis/therapy"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis/genetics"[Mesh] AND (myelofib*[tiab] OR jak*[tiab] OR janus*[tiab]) AND 2002:2012[dp] AND (german[la] OR english[la])

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

[1] Fachinformation JAKAVI[®], Stand: August 2012

[2] Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Anhang I der „positive opinion“ zu JAKAVI[®], April 2012

[3] Prescribing Information Jakafi, November 2011

[4] Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med.* 2009;60:233-45

[5] Arana-Yi C, Quintás-Cardama A, Giles F, Thomas D, Carrasco-Yalan A, Cortes J, Kantarjian H, Verstovsek S. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist.* 2006;11(8):929-43

[6] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet.* 2005;365(9464):1054-61

[7] Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2010;91(2):165-73

[8] Ernst T, Chase AJ, Score J, Hidalgo-Curtis CE, Bryant C, Jones AV, Waghorn K, Zoi K, Ross FM, Reiter A, Hochhaus A, Drexler HG, Duncombe A, Cervantes F, Oscier D, Boulwood J, Grand FH, Cross NC. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet.* 2010;42(8):722-6

[9] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-87

[10] Jungmayr P. JAK1/2-Inhibitor INC424 in Phase-III-Studien. *Arzneimitteltherapie.* 2012; 30(2):65-66

[11] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1779-90

[12] Kralovics R. Genetic complexity of myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2008;22(10):1841-8

[13] Le Bousse-Kerdilès MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2008;19(2):69-80

- [14] Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Frühling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7(4):387-97
- [15] Mesa RA, Tefferi A. Emerging drugs for the therapy of primary and post essential thrombocythemia, post polycythemia vera myelofibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14(3):471-9
- [16] Mesa RA, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ruxolitinib. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2):103-4
- [17] Oh ST, Simonds EF, Jones C, Hale MB, Goltsev Y, Gibbs KD Jr, Merker JD, Zehnder JL, Nolan GP, Gotlib J. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;116(6):988-92
- [18] Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47(11):817-27
- [19] Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:95-103
- [20] Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, Pancrazzi A, Finke CM, Vannucchi AM, Tefferi A. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia*. 2011;25(12):1834-9
- [21] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshoury T, Li J, Scherle PA, Caulder E, Wen X, Li Y, Waeltz P, Rupar M, Burn T, Lo Y, Kelley J, Covington M, Shepard S, Rodgers JD, Haley P, Kantarjian H, Fridman JS, Verstovsek S. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;115(15):3109-17
- [22] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(2):127-40. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(4):318
- [23] Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2012;118(4):870-7
- [24] Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Geer T, Müller P, Mittermüller J, Petrides P, Schlag R, Sandner R, Selbach J, Slawik HR, Tessen HW, Wehmeyer J, Kern W, Haferlach T. Detection of JAK2 exon 12 mutations in 15 patients with JAK2V617F negative polycythemia vera. *Haematologica*. 2009;94(3):414-8

- [25] Shi JG, Chen X, McGee RF, Landman RR, Emm T, Lo Y, Scherle PA, Punwani NG, Williams WV, Yeleswaram S. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(12):1644-54
- [26] Shi JG, Chen X, Emm T, Scherle PA, McGee RF, Lo Y, Landman RR, McKeever EG Jr, Punwani NG, Williams WV, Yeleswaram S. The Effect of CYP3A4 Inhibition or Induction on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Orally Administered Ruxolitinib (INCB018424 Phosphate) in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(6):809-18
- [27] Shilling AD, Nedza FM, Emm T, Diamond S, McKeever E, Punwani N, Williams W, Arvanitis A, Galya LG, Li M, Shepard S, Rodgers J, Yue TY, Yeleswaram S. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(11):2023-31
- [28] Stegelmann F, Bullinger L, Schlenk RF, Paschka P, Griesshammer M, Blersch C, Kuhn S, Schauer S, Döhner H, Döhner K. DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2011;25(7):1217-9
- [29] Stein BL, Williams DM, O'Keefe C, Rogers O, Ingersoll RG, Spivak JL, Verma A, Maciejewski JP, McDevitt MA, Moliterno AR. Disruption of the ASXL1 gene is frequent in primary, post-essential thrombocytosis and post-polycythemia vera myelofibrosis, but not essential thrombocytosis or polycythemia vera: analysis of molecular genetics and clinical phenotypes. *Haematologica.* 2011;96(10):1462-9
- [30] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B, Silver RT, Odenike O, Cortes J, Wadleigh M, Solberg LA Jr, Camoriano JK, Gisslinger H, Noel P, Thiele J, Vardiman JW, Hoffman R, Cross NC, Gilliland DG, Kantarjian H; IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006;108(5):1497-503
- [31] Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol.* 2008;83(6):491-7
- [32] Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010;24(6):1128-38
- [33] Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1356-63
- [34] Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):573-82
- [35] Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2009;4(1):33-40

[36] Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21(9):1952-9

[37] Verstovsek S. Therapeutic potential of Janus-activated kinase-2 inhibitors for the management of myelofibrosis. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):1988-96

[38] Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117-27