

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (Jakavi[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.05.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Best Available Therapy
BSC	Best Supportive Care
COMFORT	Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK-Inhibitor Therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
JAK	Januskinase
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
PET-MF	Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
PMF	Primäre Myelofibrose
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TSS	Total Symptom Score

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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 Handelsnamen 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
Handelsname:	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 (Jakavi®) ist das erste und einzige Medikament, das in Deutschland zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen ist.

Ruxolitinib ist ein selektiver, hochaffiner Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Als Schlüsselenzyme des JAK/STAT-Signalwegs vermitteln sie die Signaltransduktion durch Zytokine und spielen so eine wichtige Rolle bei der Regulation der Hämatopoese sowie verschiedener Funktionen des Immunsystems. Eine Überaktivierung des Signalwegs stellt die zentrale pathologische Veränderung bei der Myelofibrose dar. Diese lässt sich häufig auf eine Mutation im *JAK2*-Gen (V617F) zurückführen, aber auch Patienten ohne *JAK2*^{V617F}-Mutation zeigen in der Regel eine Dysregulation der JAK/STAT-Signaltransduktion durch verschiedene direkte oder indirekte Mechanismen. Folge dieser Dysregulation ist eine verstärkte Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen sowie eine gesteigerte Sekretion proinflammatorischer Zytokine, die vermutlich ursächlich an der Entstehung der Knochenmarkfibrose beteiligt sind und auch die konstitutionellen Symptome der Erkrankung bedingen. Durch die selektive Inhibition der JAK-Kinasen wirkt Ruxolitinib gezielt der pathologischen Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs entgegen. Die unkontrollierte Myeloproliferation wird gehemmt und die übermäßige Zytokin-Produktion sowie das

krankhaft gesteigerte Zytokin-Signaling blockiert. Damit leitet Ruxolitinib einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Myelofibrose ein und stellt erstmals eine Behandlungsoption dar, die eine zielgerichtete medikamentöse Therapie der Erkrankung ermöglicht.

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. August 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.	

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	Best Supportive Care (BSC)

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)

Am 20. Februar 2014 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt (Beratungsanforderung 2013-B-128). Dabei wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib vom G-BA wie folgt festgelegt: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) ist Best Supportive Care. Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Novartis folgt im Dossier der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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)

Die Bewertung beruht auf den beiden randomisierten kontrollierten Studien COMFORT-I und COMFORT-II, in denen Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit PMF, PPV-MF oder PET-MF im Vergleich zu BSC untersucht wurden. In COMFORT-II wurde Ruxolitinib mit der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie (BAT) verglichen, wobei auch eine Nichtbehandlung möglich war. Den Patienten der COMFORT-I-Studienpopulation stand aufgrund von Refraktärität, Resistenz oder Intoleranz gegenüber anderen Therapien nur die „Nichtbehandlung“ als beste verfügbare Therapie zur Verfügung. Der Vergleich in dieser Studie erfolgte gegenüber Placebo, wobei das Studienprotokoll den Einsatz weiterer unterstützender Begleitmedikationen erlaubte. Damit entsprechen die Kontrollinterventionen beider Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Beide Studien belegen eine drastische **Reduktion der Milzgröße** unter der Therapie mit Ruxolitinib. Sowohl in COMFORT-I als auch in COMFORT-II war der Anteil der Patienten, die nach 24 bzw. 48 Wochen eine klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ erreichten, im Ruxolitinib-Arm signifikant höher als im Kontrollarm (41,9% vs. 0,7% bzw. 28,5% vs. 0%; jeweils $p < 0,0001$). Ein solches Ansprechen wurde bei den meisten Patienten bereits nach 12 Wochen nachgewiesen und blieb über einen Zeitraum von drei Jahren erhalten.

Die **Linderung der Krankheitssymptomatik** wurde in COMFORT-I mit Hilfe des MFSAF-Fragebogens erfasst, der die typischen Myelofibrose-Symptome als Summenscore (TSS) zusammenfasst. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des TSS um $\geq 50\%$ nach 24 Wochen war unter Ruxolitinib signifikant höher als unter Placebo (45,9% vs. 5,3%; $p < 0,0001$). Im Ruxolitinib-Arm konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung des TSS nachgewiesen werden, während es unter der Placebo-Behandlung meist zu einer mitunter dramatischen Verschlechterung der Symptomatik kam.

Nach 3-jähriger Nachbeobachtungszeit konnte außerdem eine deutliche Verbesserung des **Gesamtüberlebens** unter der Therapie mit Ruxolitinib nachgewiesen werden. So zeigte sich in COMFORT-II eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos im Ruxolitinib-Arm der Studie (HR = 0,48 [0,28-0,85]; p = 0,009). Auch die Ergebnisse der COMFORT-I-Studie bestätigen einen Überlebensvorteil für Patienten unter Ruxolitinib (HR = 0,69 [0,46-1,03]; p = 0,067).

Fragebögen zur Erfassung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (EORTC-QLQ-C30, FACT-Lym) zeigten darüber hinaus, dass Patienten unter Ruxolitinib über alle Bereiche hinweg eine Verbesserung des subjektiven Befindens erfuhren, während es unter der jeweiligen Vergleichstherapie häufig sogar zu einer Verschlechterung kam.

Dementsprechend konnten unter der Therapie mit Ruxolitinib in beiden Studien mehr Patienten ihren **ECOG-Performance-Status** erhalten oder verbessern als unter BAT bzw. Placebo. Umgekehrt war der Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung des ECOG-Status dokumentiert wurde, in den Kontrollarmen höher.

Beide Studien belegen eine insgesamt gute **Verträglichkeit** von Ruxolitinib. Entsprechend dem Wirkmechanismus von Ruxolitinib als JAK-Inhibitor waren Anämien und Thrombozytopenien die häufigsten Nebenwirkungen. Sie waren jedoch in beiden Studien gut kontrollierbar und führten nur selten zum Abbruch der Therapie. Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Vor Einführung von Ruxolitinib waren keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der Myelofibrose vorhanden. Ruxolitinib ist das erste und einzige Medikament, dessen Nutzen bei der Behandlung von Myelofibrose-Patienten nach den Standards der evidenzbasierten Medizin belegt ist und das infolgedessen eine arzneimittelrechtliche Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzt.

Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib beruht auf den beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien COMFORT-I und COMFORT-II, in denen Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care untersucht wurden. Die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Ruxolitinib ist aufgrund der hohen Evidenzstufe der beiden Studien (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Wie die Ergebnisse der beiden Studien COMFORT-I und COMFORT-II zeigen, kommt es unter der Therapie mit Ruxolitinib zu einer klinisch bedeutenden, lang anhaltenden Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens, einer drastischen Verminderung der belastenden Krankheitssymptomatik hinsichtlich aller untersuchten Symptome und einer

signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos. Damit konnte bei Patienten mit Myelofibrose erstmals eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine medikamentöse Therapieoption erreicht werden. Zugleich ging der therapeutische Effekt mit einer nachhaltigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des ECOG-Performance-Status einher. Wie die Auswertung von a priori geplanten Subgruppenanalysen zeigt, die jeweils für den primären Endpunkt der beiden Studien durchgeführt wurden, war der Vorteil der Ruxolitinib-Therapie dabei über alle vorab definierten Subgruppen hinweg konsistent.

Der Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber Best Supportive Care ergibt sich somit aus der Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung sowie einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer bei guter Verträglichkeit. Hinzu kommt eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, die sich in der Verbesserung der Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes widerspiegelt. Insbesondere auch unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens alternativer Therapiemöglichkeiten ist der Zusatznutzen von Ruxolitinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

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) 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)

Die Myelofibrose zählt zu den myeloproliferativen Neoplasien. Sie kann primär (PMF) oder sekundär als Folge einer Polycythaemia vera (PPV-MF) oder einer Essentiellen Thrombozythämie (PET-MF) auftreten.

Kennzeichnend für die Erkrankung ist die unkontrollierte Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen verbunden mit erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine im Serum. Der klinische Verlauf der Myelofibrose ist durch eine zunehmende Knochenmarkfibrose charakterisiert, die zu einem progressiven Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten führt. Durch die Auslagerung der Hämatopoese kommt es zu massiven Spleno- und Hepatomegalien. In den fortgeschrittenen Stadien kann die vergrößerte Milz mehr als die Hälfte des Bauchraums einnehmen. Die Patienten leiden unter Bauchschmerzen, Völlegefühl und Gewichtsverlust. Bei progressivem Verlauf besteht zudem das Risiko eines Milzinfarkts. Durch die erhöhten Zytokinspiegel kommt es zu schweren konstitutionellen Symptomen wie Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Juckreiz sowie Muskel- und Knochenschmerzen. Sowohl die Splenomegalie als auch die konstitutionellen Symptome werden von den Betroffenen als äußerst belastend empfunden und gehen mit einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher.

Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose beträgt etwa 6 Jahre. Insbesondere Patienten mit Intermediärrisiko-2- bzw. Hochrisiko-Profil haben eine äußerst schlechte Prognose. Vor Einführung von Ruxolitinib lag das mediane Gesamtüberleben in dieser Situation bei nur 4 bzw. 2 Jahren. Bei 15-20% der Patienten kommt es außerdem zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie, die meist innerhalb weniger Monate zum Tod führt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die einzige potenziell kurative Therapie der Myelofibrose stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Diese kommt jedoch nur für etwa 17% der Patienten in Betracht. Bis zur Einführung von Ruxolitinib gab es keine zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen. Stattdessen versuchte man, einzelne Krankheitserscheinungen wie die Splenomegalie oder die konstitutionellen Symptome durch die palliative Therapie mit verschiedenen „off-label“ eingesetzten Medikamenten zu lindern. Der Einsatz dieser Substanzen war jedoch häufig aufgrund gravierender Nebenwirkungen limitiert und brachte oft nur bei einem kleinen Teil der Patienten vorübergehende Besserung. Zur Behandlung massiver, therapieresistenter Splenomegalien blieb als letzte therapeutische Option häufig nur die Splenektomie bzw. Bestrahlung der Milz. Allerdings sind beide Eingriffe mit erheblichen Komplikationsraten behaftet, die zu einer therapiebedingten Mortalität von 5-10% führen. Vor Einführung von Ruxolitinib waren somit keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der Myelofibrose vorhanden.

Mit der Zulassung von Ruxolitinib steht Patienten mit Myelofibrose nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, die zu einer klinisch relevanten, lang anhaltenden Reduktion der Splenomegalie, einer deutlichen Verminderung der belastenden Symptome sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führt und auch das Gesamtüberleben der Betroffenen verlängert. Dementsprechend hat sich Ruxolitinib in der kurzen Zeit seit der Zulassung bereits als Therapiestandard etabliert und trägt somit entscheidend dazu bei, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

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 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	2.751

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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	2.751

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	24.294,42 € - 75.155,65 €	66.833.949,42 € - 206.753.193,15 €

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
66.833.949,42 € - 206.753.193,15 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	24.294,42 € - 75.155,65 €	66.833.949,42 € - 206.753.193,15 €

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
66.833.949,42 € - 206.753.193,15 €

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 Supportive Care	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	3.322,75 € - 22.506,79 €	9.140.885,25 € - 61.916.179,29 €

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 gegeben wird, sollte die Dosis von Jakavi[®] um ca. 50% reduziert und eine häufigere Überwachung hämatologischer Parameter und von Hinweisen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen durchgeführt werden.

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

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

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

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi[®] gehandhabt. Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Es kann daneben auch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten sollten hinsichtlich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender bakterieller, mykobakterieller, fungaler und viraler Infektionen untersucht werden. Über Tuberkulose wurde gelegentlich berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose untersucht werden. Mit einer Jakavi[®]-Therapie sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden.

Über progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung der Myelofibrose mit Jakavi[®] berichtet. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Jakavi[®] unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

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

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Jakavi[®] kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von Symptomen der Myelofibrose kommen. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Jakavi[®]-Dosis in Betracht gezogen werden.

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 Jakavi[®] unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.