

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (Jakavi[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.05.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Funktion von Ruxolitinib als JAK-Inhibitor.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Best Available Therapy
ET	Essentielle Thrombozythämie
JAK	Januskinase
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
PET-MF	Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
PMF	Primäre Myelofibrose
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PV	Polycythaemia vera
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
PZN	Pharmazentralnummer

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.

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 Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ruxolitinib
Handelsname:	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
10002543	EU/1/12/773/004	Jakavi 5 mg	14 Tabletten *
09529452	EU/1/12/773/005	Jakavi 5 mg	56 Tabletten
09529469	EU/1/12/773/001	Jakavi 5 mg	60 Tabletten †
09529529	EU/1/12/773/007	Jakavi 15 mg	14 Tabletten *
09529475	EU/1/12/773/008	Jakavi 15 mg	56 Tabletten
09529498	EU/1/12/773/002	Jakavi 15 mg	60 Tabletten †
09529587	EU/1/12/773/0010	Jakavi 20 mg	14 Tabletten *
09529541	EU/1/12/773/0011	Jakavi 20 mg	56 Tabletten
09529558	EU/1/12/773/003	Jakavi 20 mg	60 Tabletten †
* Klinikpackung † außer Handel			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ruxolitinib (Jakavi®) ist ein selektiver, hochaffiner Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2 (1;2). 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 (3;4). Eine Überaktivierung des Signalwegs stellt die zentrale pathophysiologische Veränderung bei der Myelofibrose dar (4-6). Diese lässt sich häufig auf eine Mutation im *JAK2*-Gen (*V617F*) zurückführen, die bei mehr als 90% der Patienten mit Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) sowie circa 60% der Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF) bzw. Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) auftritt (7). Auch Patienten ohne *JAK2*^{V617F}-Mutation zeigen jedoch in der Regel eine Dysregulation der JAK/STAT-Signaltransduktion durch verschiedene direkte oder indirekte Mechanismen (1;8;9). Folge dieser Dysregulation ist die permanent gesteigerte Proliferation der betroffenen Stammzelle sowie eine verminderte Sensitivität gegenüber proapoptotischen Signalen, was schließlich in der unkontrollierten Expansion hämatopoetischer Vorläuferzellen resultiert (5;6;10-13). Dazu kommt eine gesteigerte Sekretion an proinflammatorischen Zytokinen, die vermutlich ursächlich an der Entstehung der zugrundeliegenden Knochenmarkfibrose beteiligt sind und

auch die typischen konstitutionellen Symptome der Erkrankung bedingen (6;11). Durch die selektive Inhibition der Kinasen JAK1 und JAK2 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 (1;2;5;10;12). Als ATP-kompetitiver Inhibitor hemmt Ruxolitinib dabei sowohl die JAK2^{V617F}-Mutante als auch das Wildtyp-Protein und kann deshalb unabhängig vom JAK2-Mutationsstatus des Patienten regulierend in die gestörte Signaltransduktion eingreifen (12).

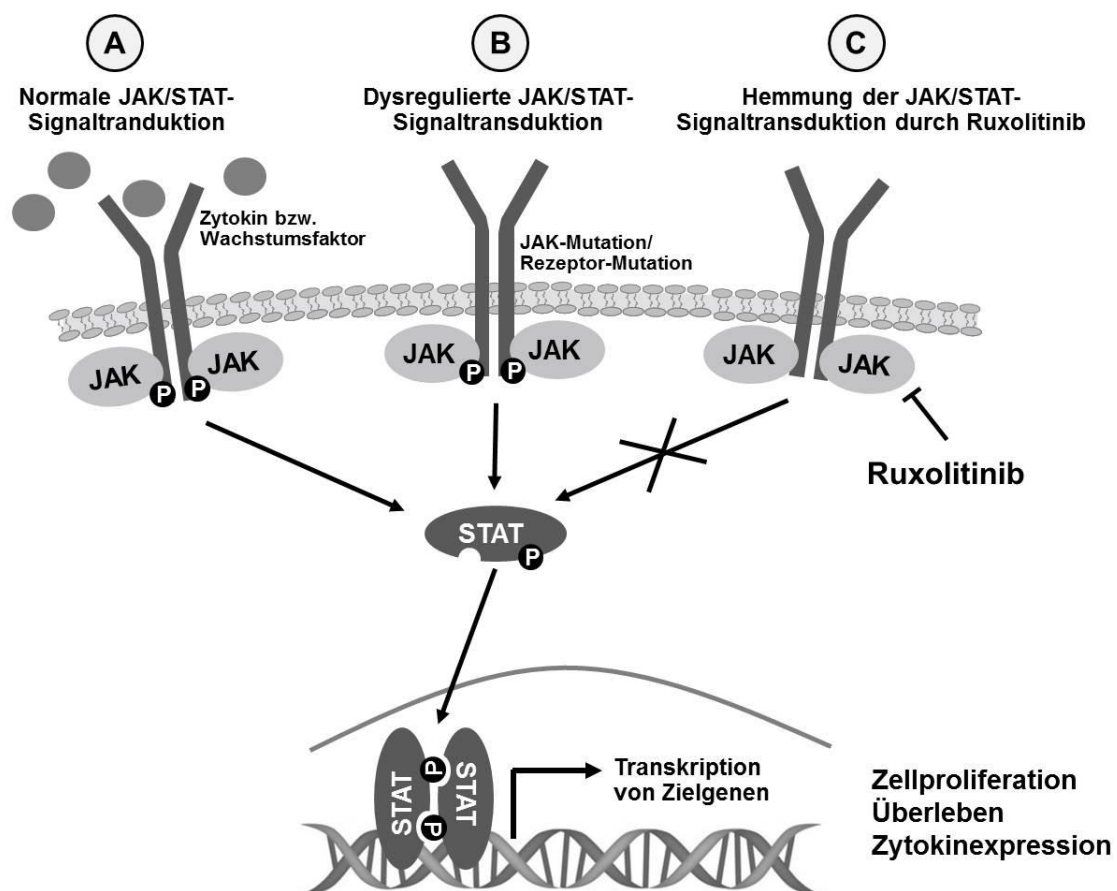


Abbildung 2-1: Funktion von Ruxolitinib als JAK-Inhibitor

(A) Unter physiologischen Bedingungen wird der JAK/STAT-Signalweg durch die Bindung von Zytokinen bzw. Wachstumsfaktoren an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche aktiviert (3;13). Es kommt zur Dimerisierung der Rezeptoren, die die nachfolgende Autophosphorylierung der assoziierten Januskinasen ermöglicht. Die aktivierten JAKs phosphorylieren wiederum spezifische Tyrosinreste des Rezeptors, die als Bindungsstelle für STATs fungieren. Die rekrutierten STATs werden nun ebenfalls durch die JAKs phosphoryliert und aktiviert. Sie dissoziieren vom Rezeptor, dimerisieren und wandern in den Zellkern, wo sie die Transkription spezifischer Zielgene regulieren. (B) Bei der Myelofibrose kommt es zu einer Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs. Mögliche Ursachen sind z. B. Mutationen der JAK2-Kinase, eines assoziierten Rezeptors oder negativer Regulatoren der Signalkaskade (4;14). (C) Ruxolitinib hemmt die Januskinasen JAK1 und JAK2 und greift so regulierend in die gestörte Signaltransduktion ein. JAK, Januskinase; STAT, Signal Transducer and Activator of Transcription. Modifiziert nach Hasselbalch HC. Cytokine Growth Factor Rev 2013 Apr;24(2):133-45.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Ruxolitinib ist das erste und einzige Medikament, dessen therapeutischer Nutzen bei Myelofibrose-Patienten durch randomisierte kontrollierte Studien belegt ist und das deshalb eine arzneimittelrechtliche Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzt (1;15;16). Dagegen besteht für keine der Arzneimitteltherapien, die vor Einführung von Ruxolitinib zum Einsatz kamen, in Deutschland eine Zulassung für die Behandlung der Myelofibrose (17).

Aufgrund des Fehlens alternativer Therapieoptionen versuchte man vor der Zulassung von Ruxolitinib, einzelne Symptome der Erkrankung durch verschiedene „off-label“ eingesetzte Substanzen zu kontrollieren. Im Gegensatz zu Ruxolitinib wirkte jedoch keines dieser Medikamente der charakteristischen pathologischen Veränderung der Myelofibrose, der Überaktivierung der JAK/STAT-Signaltransduktion, entgegen. Stattdessen erfolgte die Behandlung lediglich mit palliativer Zielsetzung (18). Durch die gezielte Inhibition der JAK-Kinasen leitet Ruxolitinib damit einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Myelofibrose ein und stellt erstmals eine Behandlungsoption dar, die eine zielgerichtete medikamentöse Therapie dieser schweren Krebserkrankung ermöglicht.

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	23. August 2012	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Jakavi[®] entnommen.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.	

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

Nicht zutreffend.

Derzeit liegt kein weiteres Anwendungsgebiet vor. Novartis plant jedoch die Zulassung von Ruxolitinib für die Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxycarbamid sind, für das Jahr 2015. Der Vollständigkeit wegen sollen die bislang erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib in dieser Indikation im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden.

Die Polycythaemia vera (PV) ist eine klonale Störung der Hämatopoese, die zusammen mit der Myelofibrose und der Essentiellen Thrombozythämie (ET) zu den myeloproliferativen Neoplasien zählt (14;19;20). Auf molekularer Ebene ist die Erkrankung wie auch die Myelofibrose durch eine Überaktivierung der JAK/STAT-Signaltransduktion charakterisiert. So sind etwa 95% der PV-Patienten Träger der *JAK2*^{V617F}-Mutation, bei circa 4% werden Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens beschrieben (21;22). Mit einer Prävalenz von 5 bis 30 Fällen pro 100.000 Einwohner ist die Polycythaemia vera eine seltene Erkrankung (23). Die jährliche Inzidenz beträgt ca. 0,4-2,8 pro 100.000 Einwohner (23), wobei das mediane Alter bei der Diagnosestellung zwischen 60 und 65 Jahren liegt (21).

Kennzeichnend für die Erkrankung ist die unkontrollierte Vermehrung aller drei Blutzellreihen, insbesondere der Erythrozyten, jedoch auch der Thrombozyten und Granulozyten (24). Die daraus resultierende Steigerung des Hämatokrits führt zu einer erhöhten Blutviskosität. Folge davon sind wiederum symptomatische Mikrozirkulationsstörungen sowie ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen, die im gesamten Gefäßsystem auftreten können (21;24). Über die Hälfte der Patienten leidet unter einer vergrößerten Milz (Splénomegalie) und damit assoziierten Symptomen. Dazu kommt

eine Reihe unspezifischer Symptome wie Fatigue, Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien und Gewichtsverlust, die durch den erhöhten Hämatokrit sowie das gesteigerte Zytokin-Signaling bedingt sein können (19;24-26). Insbesondere der durch den Kontakt mit Wasser induzierte aquagene Pruritus wird von den Patienten als stark belastend empfunden (24). Langzeitriskien der Erkrankung sind der Übergang in eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) bzw. eine akute myeloische Leukämie (AML) (24).

Die Therapie der Polycythaemia vera erfolgt palliativ. Ziel ist es, die potenziell lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen zu kontrollieren, das Milzvolumen zu reduzieren und die belastenden Symptome zu mindern sowie Spätkomplikationen wie den Übergang in eine PPV-MF bzw. eine AML zu verhindern und die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern (21;24). Im Vordergrund steht deshalb zunächst die Einstellung des krankhaft erhöhten Hämatokrits durch Aderlass (Phlebotomie) sowie die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Acetylsalicylsäure (21;24). Bei schlechter Compliance unter der Aderlasstherapie, Progression der Myeloproliferation oder hohem Thromboserisiko soll zusätzlich eine zytoreduktive Therapie zum Einsatz kommen (21). Derzeit ist Hydroxycarbamid die einzige Substanz, die für die zytoreduktive Therapie der Polycythaemia vera zugelassen ist (27). Allerdings können nicht bei allen Patienten die angestrebten Therapieergebnisse erzielt werden: Bei etwa 11% der Patienten kommt es im Verlauf der Therapie zur Entwicklung einer Hydroxycarbamid-Resistenz, was mit einer signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos verbunden ist. Circa 13% der Patienten müssen die Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten abbrechen (28). Bei längerfristigem Einsatz ist eine leukämogene Wirkung außerdem nicht auszuschließen (24;26).

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie RESPONSE wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) bei 222 Patienten mit Polycythaemia vera untersucht, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxycarbamid sind (29-31). Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, die nach 32 Wochen sowohl eine Senkung des Hämatokrits auf $< 45\%$ bei gleichzeitiger Phlebotomie-Unabhängigkeit als auch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ aufwiesen. Dieses Ziel wurde unter der Therapie mit Ruxolitinib signifikant häufiger erreicht als unter der BAT-Kontrolltherapie (21% vs. 1%; $p < 0,0001$) (30;31). Dabei behielten 91% der Patienten im Ruxolitinib-Arm der Studie ihr Ansprechen auch nach 48 Wochen bei. Insgesamt erreichten 77% der Patienten unter Ruxolitinib zumindest eine Komponente des primären Endpunkts: Bei 60% wurde eine Phlebotomie-unabhängige Kontrolle des Hämatokrits dokumentiert, während dies nur bei 20% der BAT-Patienten der Fall war. Eine Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ erreichten 38% der Patienten unter Ruxolitinib im Vergleich zu 1% der Patienten unter BAT. Auch der Anteil

der Patienten mit einem vollständigen hämatologischen Ansprechen war im Ruxolitinib-Arm der Studie signifikant höher (24% vs. 9%; $p = 0,003$) (30;31). Darüber hinaus konnte unter der Therapie mit Ruxolitinib eine deutliche Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik nachgewiesen werden. So wurde nach 32 Wochen bei 49% der Patienten eine Verbesserung des MPN-SAF-Symptomscores um $\geq 50\%$ gezeigt, wohingegen dies nur bei 5% der Patienten im BAT-Arm der Fall war (30;31). Dementsprechend wechselten 89% der Patienten vom Kontrollarm der Studie in den Ruxolitinib-Arm („cross-over“). Zum Zeitpunkt der vorliegenden Analyse hatten insgesamt 96% der Patienten im BAT-Arm die Behandlung mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation beendet. Dagegen betrug der Anteil der Therapieabbrecher im Ruxolitinib-Arm nur 15%. Wie bereits bei der Behandlung der Myelofibrose gezeigt wurde, ist die Therapie mit Ruxolitinib gut verträglich. Anämien und Thrombozytopenien (Grad 3/4) traten bei 1,8% bzw. 5,5% der Patienten unter Ruxolitinib auf im Vergleich zu 0% bzw. 3,6% unter BAT. Als nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4) wurden am häufigsten Dyspnoe (2,7% in der Ruxolitinib-Gruppe vs. 0% in der BAT-Gruppe), Pruritus (0,9% vs. 3,6%) und Fatigue (0% vs. 2,7%) beschrieben (30;31).

Die RESPONSE-Studie bestätigt damit die positiven Ergebnisse der initialen Phase-II-Studie (32) und zeigt, dass Ruxolitinib für Patienten mit Polycythaemia vera eine gut verträgliche, neue Therapieoption darstellt, die den krankhaft erhöhten Hämatokrit kontrolliert, die Splenomegalie deutlich reduziert und auch die belastenden Symptome der Erkrankung effizient vermindert.

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.

Der Wirkmechanismus von Ruxolitinib (Jakavi®) wurde auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten beschrieben. Die Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert. Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus von Ruxolitinib wurden der Fachinformation entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. 2013 Nov.
- (2) Yang LP, Keating GM. Ruxolitinib: in the treatment of myelofibrosis. *Drugs* 2012 Nov 12;72(16):2117-27.
- (3) Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009 Mar;228(1):273-87.
- (4) Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2011 Feb;10(2):127-40.
- (5) Gabler K, Behrmann I, Haan C. JAK2 mutants (e.g., JAK2V617F) and their importance as drug targets in myeloproliferative neoplasms. *JAKSTAT* 2013 Jul 1;2(3):e25025.
- (6) Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med* 2014;7:89-101.
- (7) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011 Feb 20;29(6):761-70.
- (8) Cervantes F, Martinez-Trillos A. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013 May;14(7):873-84.
- (9) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 Mar 1;366(9):799-807.
- (10) Ganetsky A. Ruxolitinib: a new treatment option for myelofibrosis. *Pharmacotherapy* 2013 Jan;33(1):84-92.
- (11) Hasselbalch HC. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013 Apr;24(2):133-45.
- (12) Santos FP, Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myelofibrosis: why are they effective in patients with and without JAK2V617F mutation? *Anticancer Agents Med Chem* 2012 Nov;12(9):1098-109.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (13) Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 2008 Aug;19(4):385-93.
- (14) Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011 Feb 10;29(5):573-82.
- (15) Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ruxolitinib (JAKAVI®), Modul 4. 2012 Sep 7.
- (16) Boston Healthcare Associates International GmbH. Systematisches Review zur Behandlung der Splenomegalie und Symptomatik bei Myelofibrose. Manuskript in Vorbereitung. 2014 Apr 4.
- (17) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 21.03.2014.
- (18) Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 Mar 1;366(9):787-98.
- (19) Rüfer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Med Forum* 2003 Oct 22;23:1026-33.
- (20) Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009 Jul 30;114(5):937-51.
- (21) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. 2010 Apr.
- (22) Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012 Jul 12;120(2):275-84.
- (23) Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014 Apr;92(4):289-97.
- (24) Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemias. *Dtsch Arztebl Int* 2008 Jan;105(4):62-8.
- (25) Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: Clinical implications. *Exp Hematol* 2014 Jan 23.
- (26) Rüfer A, Balabanov S, Goede JS. Polycythaemia vera. *Schweiz Med Forum* 2013;13(49):1003-9.

- (27) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 09.05.2014.
- (28) Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012 Feb 9;119(6):1363-9.
- (29) ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: The RESPONSE Trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243944>. 2014 May 8.
- (30) Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (RESPONSE) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxurea. Abstract eingereicht zur Präsentation auf dem Kongress der European Hematology Association (EHA) im Juni 2014.
- (31) Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Results of a prospective, randomized, open-label phase 3 study of ruxolitinib (RUX) in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU): the RESPONSE trial. Abstract eingereicht zur Präsentation auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2014.
- (32) Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014 Feb 15;120(4):513-20.