

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: 07.04.2015

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	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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	9

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
JAK	Januskinase
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 †
10753692	EU/1/12/773/014	Jakavi 10 mg	14 Tabletten *
10753686	EU/1/12/773/015	Jakavi 10 mg	56 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 Polycythaemia vera (PV) dar (4-6). Diese lässt sich bei etwa 95% der Patienten auf eine Mutation im *JAK2*-Gen (V617F) zurückführen, bei weiteren 4% werden Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens beschrieben (7;8). Die daraus resultierende konstitutive Aktivierung der JAK-Tyrosinkinase führt zu einem permanenten Proliferationssignal und damit zur unkontrollierten Vermehrung hämatopoetischer Zellen (9-11). Dazu kommt eine gesteigerte Sekretion an proinflammatorischen Zytokinen, die die typischen konstitutionellen Symptome der Erkrankung bedingen und vermutlich auch an der Entstehung der Thromboembolien sowie dem Auftreten von Spät-komplikationen wie dem Übergang in eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) beteiligt sind (12-17). Durch die selektive Inhibition der Kinasen JAK1 und JAK2 wirkt Ruxolitinib gezielt der pathologischen Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs entgegen

(Abbildung 2-1). Die unkontrollierte Myeloproliferation wird gehemmt und die übermäßige Zytokin-Produktion sowie das krankhaft gesteigerte Zytokin-Signaling blockiert (18-20).

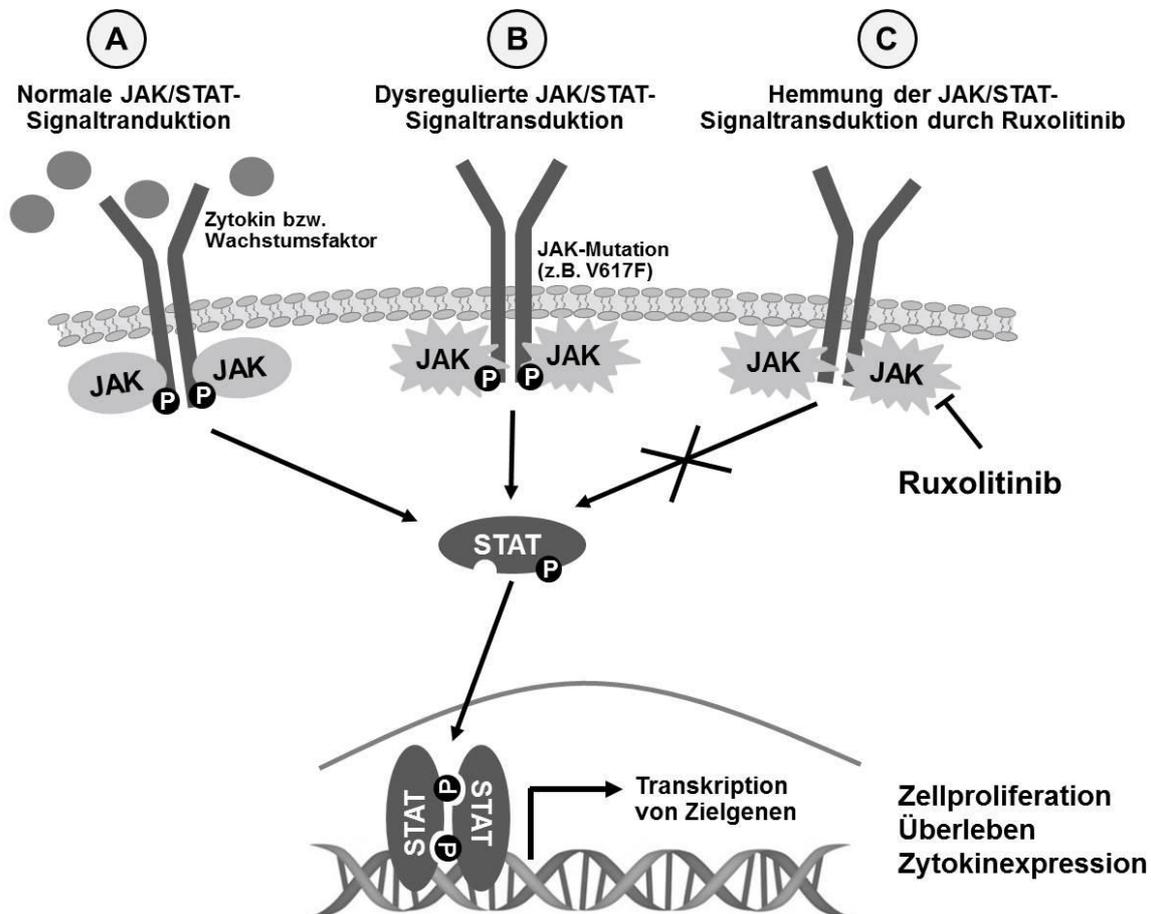


Abbildung 2-1: Funktion von Ruxolitinib als JAK-Inhibitor

(A) Unter physiologischen Bedingungen wird der JAK/STAT-Signalweg durch die Bindung von Zytokinen bzw. Wachstumsfaktoren an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche aktiviert (3;21). 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 Patienten mit Polycythaemia vera kommt es zu einer Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs. Ursache ist meist die Punktmutation V617F in Exon 14 des *JAK2*-Gens. (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, 2013 (14).

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.

Vor der Einführung von Ruxolitinib war Hydroxycarbamid das einzige Medikament mit einer arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera (22). Im Gegensatz zur zielgerichteten Therapie mit Ruxolitinib beruht die zytoreduktive Wirkung von Hydroxycarbamid auf der Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase und damit einer unspezifischen Hemmung der Zellteilung proliferierender Zellen (23;24). Da deshalb neben den Tumorzellen auch verschiedene regenerative Gewebe angegriffen werden, ist die Behandlung mit Hydroxycarbamid mit den typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie Knochenmarksuppression, Haarausfall und gastrointestinalen Symptomen assoziiert (24;25).

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, bei denen bereits eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid vorliegt, gab es vor der Einführung von Ruxolitinib keine weiteren zugelassenen Arzneimittel (22). Mit Ruxolitinib steht diesen Patienten nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung. Durch die gezielte Inhibition der JAK-Kinasen leitet Ruxolitinib zugleich ein Paradigmenwechsel in der Therapie der Polycythaemia vera 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].

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jakavi [®] ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.	Nein*	11. März 2015	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.
* „Orphan-Drug“-Status auf Antrag von Novartis am 20.02.2015 aufgehoben.

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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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

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.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Jakavi[®] entnommen.

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. Stand: März 2015.
- (2) Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007;109(1):68-76.
- (3) Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *ImmunolRev*. 2009;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. *NatRevDrug Discov*. 2011;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;2(3):e25025.

- (6) Tibes R, Mesa RA. Emerging drugs for polycythemia vera. Expert opinion on emerging drugs. 2013;18(3):393-404.
- (7) DGHO Onkopedia Leitlinien. Polycythaemia Vera (PV). Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/polycythaemia-vera-pv>. Stand: Juni 2014.
- (8) Passamonti F. How I treat polycythemia vera. Blood. 2012;120(2):275-84.
- (9) Lengfelder E. [Diagnosis and therapy of polycythemia vera in the era of JAK2]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2013;138(7):331-6.
- (10) Spivak JL. Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. Annals of internal medicine. 2010;152(5):300-6.
- (11) Soriano G, Heaney M. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: new developments in biology with therapeutic implications. Current opinion in hematology. 2013;20(2):169-75.
- (12) Vaidya R, Gangat N, Jimma T, Finke CM, Lasho TL, Pardanani A, et al. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. American journal of hematology. 2012;87(11):1003-5.
- (13) Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: Clinical implications. Experimental hematology. 2014;42(5):360-8.
- (14) Hasselbalch HC. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2013;24(2):133-45.
- (15) Rüfer A, Balabanov S, Goede JS. Polycythaemia vera. Schweiz Med Forum. 2013;13(49):1003-9.
- (16) Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? Blood. 2012;119(14):3219-25.
- (17) Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood. 2013;122(13):2176-84.
- (18) 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;120(4):513-20.
- (19) Yang LP, Keating GM. Ruxolitinib: in the treatment of myelofibrosis. Drugs. 2012;72(16):2117-27.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (20) Ganetsky A. Ruxolitinib: a new treatment option for myelofibrosis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(1):84-92.
- (21) Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *SeminCell DevBiol*. 2008;19(4):385-93.
- (22) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 25.03.2015.
- (23) Navarra P, Preziosi P. Hydroxyurea: new insights on an old drug. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1999;29(3):249-55.
- (24) Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert review of anticancer therapy*. 2011;11(3):403-14.
- (25) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Litalir. Stand: Februar 2014.