



## (19991) JAKAVI, Novartis Pharma AG

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

JAKAVI wurde von Swissmedic per 27. Dezember 2012 mit folgender Indikation zugelassen:

##### *Myelofibrose (MF)*

Zur Behandlung der Splenomegalie oder krankheitsassoziierter Symptome bei Patienten mit Myelofibrose intermediären oder hohen Risikos, mit primärer Myelofibrose oder als Komplikationen einer Polycythaemia vera oder Essentiellen Thrombozythämie.

Mit dieser Indikation wurde JAKAVI per 1. Januar 2014 befristet bis zum 31. Dezember 2016 mit Auflagen in die SL aufgenommen.

Per 10. Juni 2015 hat Swissmedic zudem folgende Indikation zugelassen:

##### *Polycythaemia vera (PV)*

Zur Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera, die gegenüber einer Behandlung mit Hydroxyurea oder einer anderen zytoreduktiven Erstlinientherapie resistent sind oder diese nicht vertragen.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1: COMFORT-I**

**Verstovsek S et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. New England Journal of Medicine 366.9 (2012): 799-807.**

**Verstovsek S et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica 100.4 (2015): 479-488.**

**Verstovsek S et al. Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Patients With Myelofibrosis: 5-Year Final Efficacy and Safety Analysis from COMFORT-I. Abstract S452. Presented at the 21st Congress of the European Hematology Association (EHA). 2016**

**Gupta V et al. Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Patients With Myelofibrosis: 5-Year Update From COMFORT-I Abstract 7012. Presented at the 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2016**

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit primärer Myelofibrose, Post Polycythaemia vera Myelofibrose oder Post essentieller Thrombocythämie Myelofibrose. 155 Patienten erhielten zweimal täglich Ruxolitinib und 154 Patienten erhielten zweimal täglich Placebo. Ein Crossover zu Ruxolitinib war bei Krankheitsprogression oder nach 24 Wochen für alle Patienten möglich.

Der primäre Endpunkt war der Anteil Patienten mit einer mindestens 35-prozentiger Reduktion des Milzvolumens in Woche 24 ausgehend von Baseline. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Milzvolumenreduktion, der Anteil Patienten mit  $\geq 50\%$  Symptomabnahme gegenüber Ausgangswert in Woche 24 und Overall Survival.

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 35$ -prozentiger Milzvolumenreduktion betrug 41.9% unter Ruxolitinib und 0.7% unter Placebo ( $p < 0.001$ ) in Woche 24. Die mediane Ansprechdauer betrug 168.3 Wochen unter Ruxolitinib. Nach 5 Jahren erreichten 59% der Patienten eine Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$ . Eine Reduktion im total symptom score von  $\geq 50\%$  wurde bei 45.9% der Patienten unter Ruxolitinib und bei 5.3% der Patienten unter Placebo erreicht ( $p < 0.001$ ). Im Ruxolitinib-Arm sind 44.5% der Patienten und im Placebo-Arm 53.2% der Patienten gestorben. Dies entspricht einer HR von 0.69 (0.50 – 0.96). Nach Adjustierung des Crossovers mittels der Rank Preserving Structural Failure Time Methode betrug die HR 0.36 (0.204 – 1.035). Das stützt die Vermutung, dass die ITT-Analyse den Überlebensvorteil unterschätzt. Das mediane OS wurde im Ruxolitinib-Arm noch nicht erreicht und betrug im Placebo-Arm 200 Wochen.

### **Studie 2: COMFORT-II**

**Harrison C et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. New England Journal of Medicine 366.9 (2012): 787-798.**

**Cervantes F et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 122.25 (2013): 4047-4053.**

**Harrison CN et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia (2016).**

Die randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit primärer Myelofibrose, Post Polycythaemia vera Myelofibrose oder Post essentieller Thrombocythämie Myelofibrose. 146 Patienten erhielten zweimal täglich Ruxolitinib und 73 Patienten erhielten Best Available Therapy (BAT). Ein Crossover zu Ruxolitinib war bei Krankheitsprogression oder nach 48 Wochen für alle Patienten möglich.

Der primäre Endpunkt war der Anteil Patienten mit einer mindestens 35-prozentiger Reduktion des Milzvolumens in Woche 48 ausgehend von Baseline. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil Patienten mit mindestens 35-prozentiger Reduktion des Milzvolumens in Woche 24, die Dauer der Milzvolumenreduktion, Overall Survival und die Veränderung der Knochenmarkfibrose in Woche 48.

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 35$ -prozentiger Milzvolumenreduktion betrug 28% unter Ruxolitinib und 0% unter Placebo in Woche 48 ( $p < 0.001$ ). In Woche 24 erreichten 32% unter Ruxolitinib und 0% unter Placebo eine  $\geq 35$ -prozentige Milzvolumenreduktion ( $p < 0.001$ ). Nach 5 Jahren erreichten 53.4% der Patienten eine Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$  unter Ruxolitinib. Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen über 5 Jahre betrug 48% (0.35 – 0.60). Nach 5 Jahren sind 40.4% der Patienten unter Ruxolitinib und 47.9% der Patienten unter BAT gestorben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren betrug 56% unter Ruxolitinib und 44% unter BAT. In der ITT Analyse betrug die HR 0.67 (0.44 – 1.02). Nach Adjustierung des Crossovers mittels der Rank Preserving Structural Failure Time - Methode betrug die HR 0.44 (0.18 – 1.04). Das mediane OS wurde im Ruxolitinib-Arm noch nicht erreicht und im BAT-Arm betrug es 4.1 Jahre und Crossover-korrigiert 2.7 Jahre. Von vielen Patienten waren keine Daten zu den Messungen der Knochenmarkfibrose vorhanden. Ruxolitinib zeigte einen positiven Einfluss auf die Knochenmarkfibrose. Mit BAT war der Einfluss geringer.

### **Studie 3: JUMP**

**Martino B et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients With Myelofibrosis: An 1144-Patient Update. Poster Presentation at American Society of Hematology - 56th Annual Meeting; 2014**

**Tavares R et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an 1869-Patient Cohort of JUMP: An Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients With Myelofibrosis. Poster Presentation at American Society of Hematology - 57th Annual Meeting; 2015**

Die multizentrische, open-label, expanded-access Phase-IIIb-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose. Die Patienten erhielten abhängig von der Thrombozytenzahl zweimal täglich 5 mg, 15 mg oder 20 mg.

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde gemessen an der Häufigkeit, Dauer und dem Schweregrad von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die meisten Patienten (63%) führten die Therapie fort oder haben sie gemäss Protokoll beendet. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendeten 17.4% der Patienten die Studie vorzeitig. Die häufigsten hämatologischen unerwünschten Ereignisse waren Anämie (57.6%), Thrombozytopenie (42.5%) und Neutropenie (5.8%). Häufige nicht-hämatologische Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren Pneumonie (3.9%) und Pyrexie (2.0%). Bei 35.5% der Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse festgestellt. Nicht-hämatologische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in >1% der Patienten waren Pneumonie (4.7%), Pyrexie (3.4%), Herzversagen (1.9%), Dyspnoe (1.4%), abdominale Schmerzen (1.2%), Sepsis (1.2%) und gastrointestinale Hämorrhagie (1.1%). Die Hämoglobinspiegel sanken zu Beginn ab und näherten sich nach 12 Wochen wieder an Baseline-Werte an und blieben stabil über 72 Wochen. Die Thrombozytenzahl sank nach 4 Wochen und blieb danach stabil über 72 Wochen.

Bis Woche 72 hatten 70.5% der Patienten eine  $\geq 50$ -prozentige Reduktion der tastbaren Milzlänge zu irgendeinem Zeitpunkt. Der Endpunkt wurde nach 24 Wochen von 57.2%, nach 48 Wochen von 62.0% und nach 72 Wochen von 66.2% der Patienten erreicht. Die mediane Zeit bis zur ersten  $\geq 50$ -prozentigen Reduktion betrug 5.8 Wochen (0.1 – 80.0). Die Wahrscheinlichkeit die  $\geq 50$ -prozentige Reduktion der Milzlänge über 60 Wochen zu behalten betrug 84% (81 – 86).

Die Lebensqualität wurde mittels FACT-Lymphoma Total Score und FACIT-Fatigue Score gemessen. Klinisch relevante Verbesserungen wurden bereits nach Woche 4 gemessen.

Nach 48 Wochen Behandlung betrug die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie Überleben 0.90 (0.88 – 0.91), für das leukämiefreies Überleben 0.92 (0.91 – 0.94) und für das Gesamtüberleben 0.94 (0.92 – 0.95).

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen identifiziert. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden in COMFORT-I bei 28% unter JAKAVI und 35% unter Placebo, in COMFORT-II bei 30% unter JAKAVI und 29% unter BAT und in JUMP bei 35.5% der Patienten identifiziert. In den Studien COMFORT-I und COMFORT-II brachen 11.3% der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen unabhängig von der Kausalität ab. Die häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Anämie (82.4%), Thrombozytopenie (69.8%) und Neutropenie (16.6%). Nicht-hämatologische unerwünschte Wirkungen waren Blutergüsse (21.6%), Schwindel (15.3%) und Kopfschmerzen (14.0%), Erhöhung der ALT (27.2%), AST (18.6%) und Hypercholesterinämie (16.9%).

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Es werden die Dosisstärken 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg in der Packungsgrösse 56 Tabletten angeboten. Die Dosierung ist abhängig von der Thrombozytenzahl des Patienten und kann bei unzureichender Wirksamkeit auf bis zu 25 mg zweimal täglich erhöht werden.

#### **Medizinischer Bedarf**

Es gibt sehr begrenzte Möglichkeiten für die Behandlung der Myelofibrose. Sie kann einzig durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden, welche jedoch aufgrund hoher Risiken nur für einen kleinen Patientenkreis infrage kommt. Bei sehr starken Beschwerden verursacht durch eine stark vergrösserte Milz kann eine Splenektomie in Erwägung gezogen werden. Dadurch wird die Lebensqualität verbessert, jedoch besteht das Risiko einer perioperativen Thrombose oder einer postoperativen Thrombozytose. Als Alternative kommt eine Milzbestrahlung infrage, welche einen kurzzeitigen Effekt hat, jedoch die Komplikationsrate bei einer anschliessenden Splenektomie erhöht. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt allerdings maximal 6 Monate. Problematisch sind Zytopenien, die im Anschluss an eine Bestrahlung auftreten können.

JAKAVI stellt eine palliative Behandlungsmöglichkeit dar, die ambulant durchgeführt werden kann.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung:  
*Folgende Therapien bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes:  
Zur Behandlung von Patienten mit Primärer Myelofibrose sowie Myelofibrose als Komplikation einer myeloproliferativen Neoplasie vom Typ Polycythämia vera (PV) oder Essentielle Thrombozythämie (ET) mit Splenomegalie und/oder krankheitsassoziierten Beschwerden sowie mit einem intermediären oder höheren Risiko gemäss IPSS-Score.  
Zur Behandlung von Patienten mit Polycythaemia Vera, die gegenüber einer Behandlung mit Hydroxyurea oder einer anderen zytoreduktiven Erstlinientherapie resistent sind oder dies nicht vertragen.  
Die Verschreibung von JAKAVI darf nur durch einen Facharzt für Hämatologie oder Onkologie erfolgen.*
- Ohne therapeutischen Quervergleich.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
56 Tabletten, 5 mg	Fr. 1897.07	Fr. 2142.10
56 Tabletten, 10 mg	Fr. 3762.76	Fr. 4102.85
56 Tabletten, 15 mg	Fr. 3762.76	Fr. 4102.85
56 Tabletten, 20 mg	Fr. 3762.76	Fr. 4102.85